

THESIS

MUNICH

1965

**Untersuchungen
des Chinidinspiegels des Blutes
bei jüngeren und älteren Menschen
nach oraler Medikation**

LANE MEDICAL LIBRARY OF
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR
PALO ALTO, CALIFORNIA

Hildegard Nickel



Digitized by the Internet Archive
in 2026

**Untersuchungen
des Chinidinspiegels des Blutes
bei jüngeren und älteren Menschen
nach oraler Medikation**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Hildegard Nickel
aus Nürnberg

München 1965

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. D. MICHEL
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. H. SCHWIEGK
Dekan:	Prof. Dr. O. HUG

Tag der mündlichen Prüfung: 12.1.1965

MEINER MUTTER

1. EINLEITUNG

Die Auffassung, die Krankheiten des Greisenalters gesondert zu betrachten, gewinnt immer mehr Bedeutung. Wenn es auch fraglich erscheint, ob es zweckmäßig ist, daß sich Geriatrie und Gerontologie -ähnlich wie die Pädiatrie- als Spezialgebiete abspalten, so kann die Notwendigkeit einer gesonderten Betrachtung der Erkrankungen des Greisenalters und ihrer Therapie nicht mehr übersehen werden. BÜRGER (1) forderte bereits vor Jahren eine geriatrische Pharmakologie, aber bis heute ist man über die Anfänge nicht hinausgekommen. Es gibt nur sehr wenige Pharmaka, die hinsichtlich ihrer Wirkung auf den greisen Organismus geprüft wurden.

Auf dem Gebiet der Herztherapie wurden zwar gewisse Besonderheiten der Digitalistherapie im Senium erarbeitet, wir wissen aber kaum etwas über die Altersabhängigkeit der Chinidinthherapie.

Auch in der Geriatrie ist Chinidin ja das meistgebrauchte Mittel für die Therapie verschiedener Arrhythmien (GEIL (2)). Prophylaktisch wird es verwendet bei der paroxysmalen Tachykardie, bei Vorhofflimmern und -flattern. Bei manifester paroxysmaler Tachykardie soll es weniger sicher wirken. GEILL berichtet weiter, daß die Chinidinthherapie des Vorhofflimmerns bei alten Patienten nicht so wirkungsvoll sei wie bei jungen. Als Grund hierfür wird die ursächliche Erkrankung angesehen, welche im Senium meist Koronarsklerose und Hypertonie ist. Aus dem gleichen Grund ist die Gefahr der Therapie im Alter sehr groß; nicht selten wird das Eintreten von Kollapsepisoden und Embolien beobachtet.

1953 stellten YOUNT und Mitarb. (3) demgegenüber fest, daß das Altersherz sehr gut auf die Chinidinthherapie reagiert. Es wurde beobachtet, daß bei Patienten über 60 eine schnellere Wiederherstellung des Sinusrhythmus bei kleineren Chinidingaben eintrat als bei jüngeren Patienten. Leichte gastrointestinale Erscheinungen traten bei den Alten zwar vermehrt auf, ernste toxische Symptome zeigten sich aber auch nicht häufiger als bei jüngeren Personen. Nur in 4 von 49 Fällen der Patienten über 60 mußte die Therapie abgebrochen werden.

GOTTHOLD (4) beobachtet, daß alte Menschen oft stärker, aber ebenso oft auch schwächer auf die üblichen Chinidindosen ansprechen, als es von jungen Patienten bekannt ist. Diese Feststellung gelte sowohl für den therapeutischen als auch den toxischen Effekt. Vielleicht spielt in manchen Fällen eine erhöhte Empfindlichkeit durch vermehrten Vitaminbedarf des Organismus bei der Chinidin-

therapie (EICHHOLTZ (5)) eine Rolle, zumal im Alter ein physiologischer Vitaminmangel besteht.

Nachstehend werden eigene Untersuchungsergebnisse zur Frage einer altersabhängigen unterschiedlichen Empfindlichkeit des menschlichen Organismus gegenüber Chinidin aufgeführt.

2. MATERIAL UND METHODE

Die geprüften Probanden setzen sich aus 20 Patienten, die älter als 60 und aus 20 Patienten, die jünger als 30 Jahre waren, zusammen. Jede Altersgruppe gliedert sich in 10 weibliche und 10 männliche Individuen. Mit Ausnahme weniger Fälle waren die klinisch internen Probanden als herz-, leber- und nierengesund anzusehen.

Jedem Probanden wurde am Tag vor Versuchsbeginn eine Probendosis von 0,2 g Chinidinsulfat oral gegeben, um eine primäre Überempfindlichkeit nach Möglichkeit auszuschließen. An den folgenden 5 Tagen erhielten die Probanden täglich 5 mal 0,2 g Chinidinsulfat oral.

Der Chinidinserumspiegel wurde am 2., 4., 6., 8. und 10. Tag gemessen. Außerdem wurden während der Medikation und noch fünf Tage darüber hinaus täglich der 24-Stunden-Urin gesammelt und die Chinidinausscheidung bestimmt.

Die Serumelektrolyte, insbesondere Natrium und Kalium wurden am 1. und 6. Tag, das Elektrokardiogramm am 2., 4., 6. und 10. Tag, sowie vor der ersten Chinidindosis kontrolliert.

TABELLE I

Tage	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Chinidinsulfat oral	0,2 g	1 g	1 g	1 g	1 g	1 g				.	
Chinidinserumspiegel			+		+		+		+		+
24-Std.-Urin		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Elektrolyte		+					+				
Ekg	+		+		+		+				+

Zum quantitativen Nachweis des Chinidins im Serum und Urin wurden die von UDENFRIEND und BRODIE (6) bzw. ARCHER, WEITZMANN und H. KAY (7) beschriebenen Methoden verwendet.

Ausführung:

Die quantitative Erfassung des Chinidins erfolgt durch Messung der Fluoreszenz der Chinidinlösung bei Bestrahlung mit UV-Licht, wobei die Intensität des ausgesendeten Lichtes der Konzentration der Lösung entspricht. Für diese Messung wurde ein EPPENDORF-Gerät mit Fluoreszenzaufsatz verwendet.

- a) Chinidindarstellung aus dem Serum: In einem 100ml Zentrifugenglas wird 1ml Serum oder Plasma (der Unterschied ist nach EDGAR und SOKOLOW (8) sehr gering, er beträgt durchschnittlich 0,4 mg/l) mit 39ml Aqua dest. verdünnt und unter heftigem Schütteln mit 10ml 20%iger Metaphosphorsäure versetzt. Das Ganze kann etwa eine Viertelstunde stehen und wird dann 10 Minuten bei 2000 Umdrehungen zentrifugiert. Die klare Flüssigkeit wird dekantiert und gemessen.
- b) Chinidindarstellung aus dem Urin: Der proteinfreie Urin wird in einen 100ml Scheidetrichter gegeben und mit 1ml 2,5n Natronlauge versetzt. Dann wird der Urin dreimal mit 15 ml + 15 ml + 10 ml Chloroform durch mäßiges Schütteln (1 Minute) extrahiert. Jeder dieser drei Chloroformextrakte wird in einen 50 ml Scheidetrichter abgefüllt und je zweimal mit 10 ml Aqua dest. ausgewaschen und abgesaugt. Anschließend werden alle drei Extrakte in eine 100 ml Porzellanschale gegossen und über einem Wasserbad eingedampft. Der Rest wird in 100 ml 4 %iger Metaphosphorsäure durch kräftiges Umrühren gelöst und gemessen.

Zur Herstellung der Eichlösungen wurde eine Stammlösung von 10 mg Chinidinsulfat ad 100 ml n/10 Schwefelsäure verwendet. Von dieser Stammlösung wurden jeweils 30, 10, 4, 2, 1, 0,5 und 0,25 ml mit 4 %iger Metaphosphorsäure ad 100 ml verdünnt. Als Blindwert wurde die Fluoreszenz der 4 %igen Metaphosphorsäure von allen Werten abgezogen.

Da die bei der Messung gewonnenen Werte sich auf Chinidinsulfat beziehen und allein das Chinidin interessiert, wurde zur Umrechnung die von ARCHER und Mitarb. (7) angegebene Zahl 0,8287 verwendet.

3. ÜBERSICHT ÜBER BISHERIGE UNTERSUCHUNGEN DES CHINIDINSPIEGELS IM BLUT UND IM URIN

Die Veröffentlichung der Methode zur Bestimmung von Chinidin löste einige klinische Untersuchungen über die Wirkung einer Chinidintherapie aus, die zunächst kurz referiert werden sollen.

Nach einmaliger Dosis wurden nachstehende Serummaximalwerte (Tab. II) gemessen:

TABELLE II

Autor	Dosis (g)	Präparat	Blutspiegel (mg/l)	Zeit bis Maximalwert (Std.)
Bellet (9)	0,2	Chinidinsulfat oral	0,8	1-3
	0,4	" "	1,3	
	0,6	" "	2,0	
Kalmanson	0,6	" "		
(10)	0,65	Chinidinlaktat i.m.	2,9-3,7	1/2-4 1/2
Delevett (11)	1,0	Chinidinsulfat oral	1,5-4,3	3/4-4
Gonin (12)	0,6	Chlorhydrat v.	3,1	2-3
		Dehydrochinidin	(2,5-9,1)	
Ditlefsen (13)	0,84	Chinidinchlorid i.m.	2,81	6
			(bei Gesunden)	
			4,99	8
			(bei Herzkranken)	
Bellet (9)	1,0	Chinidinglukonat oral (= 0,62 g Chinidin)	4,6	1-3
	1,0	" " (langwirkend)	4,34	5

In einigen Fällen wurde dann weiter der Konzentrationsabfall des Blutspiegels in der Zeit von 4 bis 24 Stunden nach der einmaligen Chinidinapplikation beobachtet. Dabei ergaben sich folgende Prozentzahlen (Tab. III), bezogen auf den jeweiligen Maximalspiegel:

TABELLE III

Zeit (Std.)	Delevett	Kalmanson	Bellet (langwirkend)	Gonin
4	--	96 %		--
5 1/2-6	60-80 %	--	100 %	--
8	40-60 %	42-73 %	--	--
9	--	--	77 %	--
10	--	--	--	40 %
12	< 40 %	--	55 %	--
24	< 10 %	0-22 %	24, 6	0-1 %

Die Ausscheidung des Chinidins im Urin betrug bei Gesunden in den ersten 12 Stunden 104, 9 mg, in den zweiten 12 Stunden 50, 7 mg. Bei Herzkranken lagen die entsprechenden Werte bei 75, 0 mg und 60, 8 mg (DITLEFSEN (13)).

SWISHER (14) stellte einen Vergleich der Blutspiegel zwischen Herz-, Leber- und Nierenkranken, sowie einer gesunden Kontrollgruppe an. Dabei fand er bei einer Dosis von 3, 6 g Chinidinsulfat oral in neun gleichen Portionen über 48 Stunden verteilt bei allen Personen etwa den gleichen Maximalwert von Chinidin im Blut, nämlich 4, 1 mg/l. 26 Stunden nach der letzten Dosis wurde bei Leber- und Nierenkranken, sowie bei der Kontrollgruppe ein Wert von ungefähr 1, 4 mg gefunden, das sind 35 % des Maximalwertes (Abweichung: 0, 22-0, 28 mg/l). Bei Herzkranken lag der Wert ungefähr bei 2, 1 mg/l, das sind 51 % (Abweichung: 1, 4 mg/l). Nach 50 Stunden war der Blutspiegel bei Herzkranken ungefähr noch sechsmal so hoch wie bei allen anderen Gruppen.

Chinidinspiegel und Therapieerfolge.

RENAIS (15) stellte bei 119 Patienten mit Vorhofflattern und -flimmern verschiedener Genese bei 127 Versuchen in 71, 7 % durch Chinidinterapie (nach vorheriger Digitalisierung) den Sinusrhythmus wieder her. Die mittlere Gesamtdosis betrug 3, 05 g (0, 67-18, 09 g) Chinidin. Die Zeitdauer bis zum Eintreten der Regularisation belief sich im Durchschnitt auf 3 1/2 Tage. Die tägliche

Maximaldosis betrug im Mittel 1,10 g (0,27-2,41 g). Der Chinidinspiegel im Plasma erreichte eine durchschnittliche Höhe von 4,97 mg/l (1,40-12,5 mg/l). Am Tage des Eintritts der Regularisation wurden etwa 300 mg (0-964 mg) Chinidin im Urin ausgeschieden. Die mittlere Elimination ergab in 46 Fällen 23,3 % des verabreichten Chinidins.

Bei den Mißerfolgen betrug die Gesamtdosis 8,55 g (1,47-30 g) Chinidin, die durchschnittlich innerhalb von 8 Tagen (3-30 Tage) verabreicht wurde. Tägliche Maximaldosis: 1,20 g. Damit wurde ein Serumspegel von 7,31 mg/l (3,57-12,9 mg/l) erzielt. Die tägliche Ausscheidung betrug im Mittel 441,2 mg (19,2-1427,0 mg). Bis zum Tag des maximalen Blutspiegels konnte im Urin eine mittlere Elimination von 26,2 % bestimmt werden.

Die Blutspiegel am Tage der Regularisation bei anderen Autoren zeigt Tabelle IV.

TABELLE IV

Autor	Sokolow (16)	Mouquin (17)	Renais (15)	Ditlefsen (18)	DKnutsen (19)	Archer (7)
Spiegel	6,1 mg/l	4,5 mg/l	5,0 mg/l	5,5 mg/l	9,6 mg/l	7,0 mg/l
Erfolge	71,5 %	77,0 %	71,7 %	75,0 %	53,0 %	61,0 %
Fälle	177	36	127	34	64	17

Ferner stellte SOKOLOW (16) fest, daß bei einem Spiegel von 8 mg/l etwa 80-85 % aller Regularisierungen stattgefunden haben. In 15 % tritt die Normalisierung des Rhythmus bis zu 12 Stunden nach dem Erreichen des maximalen Serumspiegels ein.

GONIN (12) konnte bei seinen Erfolgen einen mittleren Maximalspiegel von 3,05 mg/l (0,5-9,85 mg/l), bei den Mißerfolgen von 4,05 mg/l messen. Bei den letzteren wurde eine tägliche Maximaldosis von 1,50 g und die Gesamtdosis von 10 g Chinidin verabreicht.

Untersuchungen bezüglich des Einflusses der Dauer des Vorhofflimmerns zeigten, daß bei drei Jahre bestehendem Flimmern der Sinusrhythmus bei einem durchschnittlichen Blutspiegel von 2 mg/l, bei 15-jährigem Flimmern von 6,8 mg/l wieder hergestellt wurde, soweit eine Regularisierung gelang.

Auch die Flimmerfrequenz scheint einen Einfluß auf die zur Regularisierung benötigte Chinidinmenge auszuüben; bei einer Frequenz von 500/min. 3,7 mg/l, von 350-500/min. 2,4 mg/l und um 300/min 1,7 mg/l.

BELLET (9) sah bei dem langwirkenden Chinidinglukonat eine Umsetzung des Flimmerns in Sinusrhythmus bei Chinidinserumspiegeln zwischen 1,76 und 9,44 mg/l.

Blutspiegel und Toxizität

Die toxischen Erscheinungen des Chinidins gliedern sich in vier Hauptgruppen: a) gastrointestinale Erscheinungen, b) labyrinthäre Symptome, c) Symptome von seiten des Zentralnervensystems und d) Myokardschädigung (KALMANSON (10)).

SOKOLOW (16) zieht eine Einteilung nach dem Schweregrad der Symptome vor: mild (verschleierter Blick, Anorexia, Nausea), mittel (Erbrechen, Diarrhoe, Blutdruckabfall, usw.) und stark (häufige Extrasystolen, ventrikuläre Tachykardie, Ventrikelflimmern, usw.).

BAILEY (20) teilt wiederum nach anderen Gesichtspunkten ein: a) Allergie oder Idiosynkrasie (Fieber, Hauterscheinungen, Thrombocytopenie, "Chinidinschock"), b) toxische Reaktionen, beruhend auf den Eigenschaften der Chinarinde nach Resorption (Hörstörungen, Tinnitus, verschleierter Blick, Schwindel, Verwirrtheit, Tremor), c) gastrointestinale Symptome, beruhend auf lokaler Wirkung, d) cardiotoxische Symptome (QRS-Verlängerung, ST-Senkung, Niedervoltage der T-Zacke, Erweiterung und Spaltung der P-Zacke).

Bezüglich des Chinidinspiegels im Blut stellte FERRER (21) fest, daß eine einmalige Gabe von 0,8 g Chinidin den peripheren Widerstand um ungefähr 19-33 % senkt und auf diese Weise eine Hypotonie verursachte. Der maximale Blutdruckabfall betrug bei Herzgesunden 61 mmHg systolisch und 33 mmHg diastolisch, bei Herzkranken 53 mmHg und 34 mmHg.

SOKOLOW (16) beobachtete bei einem Blutspiegel von 6 mg/l auffallende myokardiale Zeichen. Die Toxizität nimmt mit steigendem Blutspiegel zu. Eine verzögerte Toxizität bei fallendem Serumspiegel ist dagegen sehr selten, sie tritt meist innerhalb von fünf Stunden während der maximalen Konzentration von Chinidin im Blut ein.

Die folgende Tabelle (V) gibt den prozentualen Anteil der Patienten mit toxischen Symptomen bei bestimmten Blutspiegeln wieder.

TABELLE V

Chinidinspiegel	Sokolow (16)	Renais (15)
6 mg/l	1,6 %	3,9 %
6-8 mg/l	12,0 %	7,9 %
8-10 mg/l	30,0 %	8,3 %
12-13 mg/l	45,0 %	---
> 14 mg/l	65,0 %	---

Nach GONIN (12) erscheinen die toxischen Schädigungen durchschnittlich bei 4,5 mg/l (0,5-10,8 mg/l) Serumchinidin. Art und Schwere der durch Chinidin hervorgerufenen Rhythmusstörungen sollen aber nicht von der Chinidinämie abhängig sein. GONIN beobachtete einen tödlich verlaufenen Fall von Chinidintoxikation mit Ventrikelflimmern und ADAMS-STOKESschen Anfällen. Es war während 15 Stunden eine Dosis von 1,65 g Chinidin verabreicht worden. Das Serumchinidin betrug während der letzten 12 Stunden vor dem Tod -trotz Absetzen des Medikamentes nach Auftreten des Ventrikelflimmerns- konstant 5,45 mg/l. Nach dem Tode wurden im Herzrohr 7,2 mg Chinidin/100 g und im linken Ventrikel 16,7 mg/100 g gemessen.

4. EIGENE ERGEBNISSE

a) Generelles Verhalten.

I. Chinidinspiegel im Blut (Fig. Ia)

TABELLE VI

Tage	Zeit n. letzter Dosis (Std.)	Gesamtdosis	Spiegel	Extremwerte
2	10	1,0 g	2,2 mg/l	0,11-5,9 mg/l
4	10	3,0 g	2,7 mg/l	0,64-9,38 mg/l
6	10	5,0 g	2,3 mg/l	0,14-4,93 mg/l
8	58	5,0 g	0,5 mg/l	0,04-3,36 mg/l
10	106	5,0 g	0,3 mg/l	0 -0,74 mg/l

Unter den gewählten Versuchsbedingungen wurde also der maximale Blutspiegel am 4. Tag mit 2,7 mg/l festgestellt und damit bei einer Gesamtdosis von $3 \times 1,0 \text{ g} = 3,0 \text{ g}$ Chinidin. Trotz Beibehalten der gleichen Chinidindosis sank der Serumspiegel in den folgenden Tagen bis zum 6. Tag ab. Nach Absetzen des Chinidins erfolgte dann eine rasche Elimination des Chinidins aus dem Blut.

II. Chinidinausscheidung im Urin (Fig. Ib)

TABELLE VII

Tage	Chinidin im Urin	Extremwerte
1	54,7 mg	0,3-166,0 mg
2	98,3 mg	7,1-231,0 mg
3	98,0 mg	5,3-276,8 mg
4	100,1 mg	1,7-307,5 mg
5	106,0 mg	0,3-268,8 mg
6	50,0 mg	1,3-183,4 mg
7	13,3 mg	0,3- 51,9 mg
8	5,7 mg	0,2- 49,8 mg
9	2,4 mg	0,1- 20,3 mg
10	1,2 mg	0,1- 6,7 mg

Die Chinidinausscheidung im Urin steigt bis zum 2. Tag nach Behandlungsbeginn rasch und danach etwas langsamer bis zum 5. Tag an. Der höchste Mittelwert wurde somit am 5. Tag mit 106,0 mg gemessen. Bereits in den ersten 24 Stunden nach Absetzen der Therapie sank die Chinidinausscheidung auf etwa die Hälfte des Maximalwertes ab. Am 7. Tag findet sich nur noch etwa der 10. Teil des Maximalwertes. Am 9. und 10. Tag lassen sich nur noch Spuren von Chinidin im Urin nachweisen.

Die Gesamtausscheidung betrug durchschnittlich 503,0 mg (58,7-1207,1 mg), das sind rund 12 % (1,5-29,1 %) der oral zugeführten Chinidinmenge.

b) Abhängigkeit vom Alter

I. Chinidinspiegel im Blut (Fig. IIa)

TABELLE VIII

Tage	20 Patienten > 60	20 Patienten < 30
2	2,2 mg/l (0,11-5,91 mg/l)	2,2 mg/l (0,68-4,57 mg/l)
4	2,9 mg/l (0,64-9,38 mg/l)	2,4 mg/l (0,85-4,80 mg/l)
6	2,4 mg/l (0,14-4,47 mg/l)	2,2 mg/l (0,90-4,93 mg/l)
8	0,5 mg/l (0,04-1,05 mg/l)	0,5 mg/l (0,04-3,36 mg/l)
10	0,3 mg/l (0 -0,55 mg/l)	0,3 mg/l (0 -0,74 mg/l)

Beide Altersgruppen weisen am 2. Tag den gleichen Serumspiegel auf, nämlich 2,2 mg/l. Bei beiden Gruppen finden wir den höchsten Wert am 4. Tag, während aber bei den Personen über 60 der Wert etwas deutlicher gegenüber dem 2. Tag angestiegen ist (2,9 mg/l), besteht bei den jüngeren Menschen kein wesentlicher Unterschied zum 2. Tag. In beiden Gruppen fällt der Blutspiegel zum 6. Tag wieder ab. Bei den Jungen wird der Ausgangswert des 2. Tages von 2,2 mg/l wieder erreicht; bei den Alten liegt er etwas höher: 2,4 mg/l. Der weitere Verlauf des Serumspiegels weist keine Unterschiede mehr auf: er sinkt vom 6. zum 8. Tag bis etwa auf den 4. Teil ab, am 10. Tag findet man nur noch Spuren.

Am 4. und 6. Tag liegt also der Blutspiegel bei alten Menschen geringfügig höher als bei jungen.

II. Chinidinausscheidung im Urin (Fig. IIb)

TABELLE IX

Tage	> 60	< 30
1	45,3 mg (2,1-146,5 mg)	64,8 mg (0,3-166,0 mg)
2	82,0 mg (7,1-188,0 mg)	114,0 mg (19,3-231,0 mg)
3	78,4 mg (5,3-188,5 mg)	118,6 mg (29,1-276,8 mg)
4	74,2 mg (1,7-172,5 mg)	124,7 mg (6,2-307,0 mg)
5	85,5 mg (0,3-175,6 mg)	126,5 mg (20,7-268,8 mg)
6	42,5 mg (4,0-103,8 mg)	57,5 mg (1,3-183,4 mg)
7	12,8 mg (0,8-41,0 mg)	13,8 mg (0,3-51,9 mg)
8	4,0 mg (0,2-17,8 mg)	7,3 mg (0,2-49,8 mg)
9	2,4 mg (0,1-18,6 mg)	2,5 mg (0,1-20,3 mg)
10	0,9 mg (0,2-4,4 mg)	1,4 mg (0,1-6,7 mg)

Die Chinidinausscheidung im Urin weist bei Personen unter 30 Jahren wesentlich höhere Werte auf, als bei Personen über 60 Jahren. Die größten Unterschiede bestehen vom 2. bis 5. Tag. Der Wert, der am 2. Tag erreicht wird, beträgt bei den Alten durchschnittlich 80,0 mg/die, bei den Jungen um 122,0 mg/die. Der höchste Mittelwert wurde am 5. Tag mit 85,5 bzw. 126,5 mg gemessen. Danach sinken in beiden Altersgruppen die Werte steil ab und zwar vom 5. zum 6. Tag etwa um die Hälfte. Am 7. Tag wurden nur noch 1/7 bzw. 1/9 des Maximalwertes gemessen. Am 10. Tag läßt sich kaum noch Chinidin im Urin nachweisen. Die Gesamtausscheidung ergab im Durchschnitt bei den Personen über 60 Jahre 406,0 mg und unter 30 Jahre 600,0 mg, das sind 9,8 bzw. 14,4 % der verabreichten Chinidinmenge. Bei alten Menschen beträgt also die Gesamtausscheidung durchschnittlich 2/3 des Wertes der jüngeren.

c) Abhängigkeit vom Geschlecht

I. Chinidinspiegel im Blut (Fig. IIIa)

TABELLE X

Tag	20 ♀ Patienten	20 ♂ Patienten
2	2,2 mg/l (0,11-5,91 mg/l)	2,1 mg/l (0,68-4,57 mg/l)
4	2,5 mg/l (0,85-9,38 mg/l)	2,9 mg/l (0,64-4,80 mg/l)
6	2,1 mg/l (0,14-4,47 mg/l)	2,4 mg/l (0,70-4,93 mg/l)
8	0,7 mg/l (0,04-3,36 mg/l)	0,4 mg/l (0,04-0,64 mg/l)
10	0,4 mg/l (0, -1,74 mg/l)	0,2 mg/l (0, -0,48 mg/l)

Der am 2. Tag gemessene Wert ist für die Frauen (2,2 mg/l) etwas höher als für die Männer (2,1 mg/l). Zum 4. Tag steigt aber der Blutspiegel der Männer wesentlich stärker an (2,9 mg/l) als derjenigen der Frauen (2,5 mg/l). Der Abfall des Spiegels vom 4. zum 6. Tag verläuft parallel; die Werte vom 4. bis 6. Tag sind also für die Männer um 0,35 mg/l höher als die entsprechenden Werte der Frauen. Vom 6. zum 8. Tag sinkt der Spiegel der männlichen Patienten merklich stärker ab (0,4 mg/l) als bei den Frauen (0,7 mg/l). Die Werte für die Männer liegen jetzt wieder niedriger, die Differenz ist etwa die gleiche wie vorher. Weiterhin sinkt bei beiden Geschlechtern der Blutspiegel bis zum 10. Tag kaum mehr ab, die Frauen haben jetzt einen etwa doppelt so hohen Blutspiegel wie die Männer.

II. Chinidinausscheidung im Urin (Fig. IIIb)

TABELLE XI

Tage	20 ♀ Patienten	20 ♂ Patienten
1	35,1 mg (0,3-122,5 mg)	72,1 mg (16,7-166,0 mg)
2	72,4 mg (7,1-177,6 mg)	120,6 mg (13,5-231,0 mg)
3	65,2 mg (5,3-178,0 mg)	132,5 mg (16,3-276,8 mg)
4	70,9 mg (1,7-212,5 mg)	134,7 mg (31,1-307,0 mg)
5	73,4 mg (10,5-217,0 mg)	135,4 mg (0,3-268,8 mg)
6	33,5 mg (1,3-118,6 mg)	66,0 mg (10,2-183,4 mg)
7	9,9 mg (0,3- 51,9 mg)	16,3 mg (3,3- 49,4 mg)
8	5,5 mg (0,2- 49,8 mg)	6,0 mg (1,2- 38,0 mg)
9	3,4 mg (0,1- 20,3 mg)	1,6 mg (0,4- 4,1 mg)
10	1,2 mg (0,1- 5,1 mg)	1,2 mg (0,1- 6,7 mg)

Am 1. Tag erreicht die Ausscheidung bei den Männern eine Höhe von 72,1 mg bei den Frauen 35,1 mg, in beiden Fällen steigt sie am 2. Tag etwa aufs Doppelte an. Während bei den männlichen Patienten die Werte bis zum 5. Tag weiterhin gering ansteigen, sinkt die Ausscheidung bei den weiblichen Personen am 3. Tag zunächst etwas ab, um dann ebenfalls wieder anzusteigen. Die maximale Ausscheidung wurde bei Männern am 5. Tag mit 135,4 mg, bei Frauen ebenfalls am 5. Tag mit 73,4 mg gefunden, also etwa die Hälfte. Nach Einstellen der Chinidinmedikation nimmt die Ausscheidung stark ab. Am 6. Tag ist sie in beiden Fällen nur noch halb so groß wie der jeweilige Maximalwert, nämlich 66,0 mg bzw. 33,5 mg. Am 7. Tag wurden 16,3 bzw. 9,9 mg gemessen. Fast gleich große Werte findet man für beide Gruppen am 8. Tag: 6,0 bzw. 5,5 mg. Am 9. Tag liegt die Ausscheidung für die Männer bei 1,6 mg, für die Frauen bei 3,4 mg und am 10. Tag wiederum findet man nur noch Spuren.

Vom 1. bis 6. Tag weisen also die Männer eindeutig höhere Ausscheidungswerte auf als die Frauen. Man kann sagen, daß sie durchschnittlich doppelt so hoch sind.

Insgesamt scheiden die Männer durchschnittlich 659,5 mg (127,8 -1207,1 mg) und die Frauen 346,4 mg (58,7-899,2 mg) aus, das sind 15,8 % (3,0-29,1 %) bzw. 8,4 % (1,5-21,7 %) der verabreichten Chinidinmenge.

Die Männer weisen also sowohl den höheren mittleren Blutspiegel als auch die größere mittlere Ausscheidung auf, wobei die Differenz bei der Ausscheidung wesentlich größer ist als beim Blutspiegel.

d) Abhängigkeit von Alter und Geschlecht
I. Serumspiegel (Fig. IVa)

TABELLE XII

Tage	♀ > 60	♂ > 60	♀ < 30	♂ < 30
2	2,1 mg/l	2,2 mg/l	2,3 mg/l	2,1 mg/l
4	3,1 mg/l	2,7 mg/l	1,9 mg/l	3,0 mg/l
6	2,6 mg/l	2,2 mg/l	1,7 mg/l	2,7 mg/l
8	0,54 mg/l	0,45 mg/l	0,8 mg/l	0,25 mg/l
10	0,43 mg/l	0,24 mg/l	0,44 mg/l	0,23 mg/l

Unterteilt man die 40 Personen nach Alter und Geschlecht, so ergibt sich für die jungen und alten Männer, sowie für die alten Frauen ein ähnlicher Kurvenverlauf: Anstieg bis zum 2. Tag, bis zum 6. Tag langsames und dann schnelles Absinken des Blutspiegels. Die Kurven der jungen Männer und der alten Frauen sind fast identisch, das heißt die Werte vom 2.-6. Tag liegen sehr dicht beieinander: am 2. Tag in beiden Fällen 2,1 mg/l, am 4. Tag 3,0 mg/l bzw. 3,1 mg/l, am 6. Tag 2,7 bzw. 2,6 mg/l; am 8. und 10. Tag ist die Abweichung etwas größer, weil der Blutspiegel bei Frauen nicht mehr so stark absinkt. Bei alten Männern erreicht der Blutspiegel etwas niedrigere Werte als die eben genannten, nämlich: 2,2 mg/l am 2., 2,7 mg/l am 4. und 2,2 mg/l am 6. Tag. Am 8. und 10. Tag liegen die Werte genau zwischen denjenigen der alten Frauen und der jungen Männer.

Bei jungen Frauen zeigt die Mittelwertskurve einen ganz anderen Verlauf: ausgehend von dem Wert 2,3 mg/l am 2. Tag sinkt der Blutspiegel langsam aber stetig ab.

Die Ausgangswerte, das heißt die Blutspiegelhöhe am 2. Tag also 10 Stunden nach der letzten Dosis des ersten Tages (gesamt 1 g Chinidinsulfat), liegen für alle Gruppen bei 2,1-2,3 mg/l. Am 10. Tag liegen die Werte zwischen 0,23 und 0,44 mg/l.

II. Ausscheidung (Fig. IVb)

TABELLE XIII a

Tage	♀ > 60	♂ > 60	♀ < 30	♂ < 30
1	31,7 mg	59,0 mg	39,4 mg	85,2 mg
2	51,0 mg	106,7 mg	91,2 mg	134,4 mg
3	45,1 mg	111,7 mg	85,3 mg	155,5 mg
4	48,4 mg	106,4 mg	93,2 mg	159,8 mg
5	59,2 mg	109,0 mg	87,6 mg	161,8 mg
6	31,8 mg	53,3 mg	35,3 mg	79,7 mg
7	10,0 mg	15,1 mg	9,7 mg	17,5 mg
8	3,1 mg	5,1 mg	7,8 mg	6,8 mg
9	3,1 mg	1,8 mg	3,6 mg	1,4 mg
10	0,9 mg	1,0 mg	1,5 mg	1,3 mg

Die Mittelwertskurven zeigen alle einen ähnlichen Verlauf. Vom 2. bis 4. Tag hält sich die Ausscheidung auf einer gewissen Höhe, um dann sehr stark zu sinken. Wie oben festgestellt wurde, scheiden die Männer insgesamt mehr Chinidin aus als die Frauen. An Hand der Fig. IVb läßt sich auch noch sehr deutlich erkennen, daß innerhalb dieser beiden Gruppen jeweils die jungen Personen eine wesentlich größere Ausscheidung aufweisen, so kommt es also, daß Frauen die geringsten und junge Männer die höchsten Werte zeigen. Die jungen Frauen scheiden auch weniger aus als die alten Männer.

Bei der Gesamtausscheidung ergibt sich Folgendes:

♀ > 60	♂ > 60	♀ < 30	♂ < 30
265 mg 6,4 %	547 mg 13,2 %	428 mg 10,3 %	772 mg 18,6 %

Die Prozentzahlen beziehen sich wieder auf die verabreichte Menge von Chinidin.

TABELLE XIIIb (Fig. IVc)

Tage	♀ > 60	♂ > 60	♀ < 30	♂ < 30
1	46,9 mg/l	56,9 mg/l	58,9 mg/l	87,0 mg/l
2	110,4 mg/l	106,6 mg/l	119,8 mg/l	120,5 mg/l
3	76,5 mg/l	108,2 mg/l	108,8 mg/l	114,3 mg/l
4	86,4 mg/l	106,7 mg/l	105,9 mg/l	129,7 mg/l
5	108,6 mg/l	114,8 mg/l	116,4 mg/l	129,9 mg/l
6	47,2 mg/l	50,9 mg/l	63,7 mg/l	66,7 mg/l
7	15,3 mg/l	16,0 mg/l	15,3 mg/l	15,2 mg/l
8	5,4 mg/l	5,5 mg/l	9,0 mg/l	5,0 mg/l
9	3,3 mg/l	2,4 mg/l	4,2 mg/l	1,4 mg/l
10	0,8 mg/l	1,3 mg/l	1,4 mg/l	0,8 mg/l

In Tabelle XIII b wurden die Mittelwerte für die Ausscheidung von Chinidin pro Liter Urin zusammengestellt. Es ist interessant festzustellen, daß sich alle Werte annähernd gleichen. Die Chinidinemenge pro Liter Urin steigt vom 1. zum 2. Tag fast auf das Doppelte an, bleibt bis zum 5. Tag etwa gleich und fällt dann ebenso rasch wieder ab. Auffallend ist, daß bei den alten Frauen am 3. und 4. Tag der anfangs hohe Wert von 110,4 mg/l stark absinkt auf Werte von 76,5 bzw. 86,4 mg/l und dann nochmals auf 108,6 mg/l ansteigt, während in den anderen Gruppen eine größere Konstanz nachzuweisen ist. Das Maximum der Chinidinkonzentration wird bei den Frauen am 2. Tag mit 110,4 bzw. 119,8 mg/l, bei den Männern erst am 5. Tag mit 114,8 bzw. 129,9 mg/l erreicht.

5. STATISTISCHE AUSWERTUNG

In dem nun Folgenden soll die Streuung der in dem Vorangegangenen dargestellten Mittelwerte in Form von Tabellen niedergelegt werden.

Zur Berechnung der mittleren quadratischen Streuung wurde folgende Formel verwendet:

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{n} \cdot \sum d^2}$$

n = Anzahl der Fälle

d = Differenz zwischen dem gemessenen Wert und dem errechneten Mittelwert

Zur Bestimmung der Signifikanz der Unterschiede in den errechneten Mittelwerten wurde die 2 σ -Grenze jeweils für Werte mit der größten Differenz ermittelt. Innerhalb des 2 σ -Bereiches liegen bei beliebiger Verteilung 75 % der gemessenen Werte (nach der Gleichung von Markoff-Tschëbyscheff).

Zu 4 a; I. Blutspiegel (Fig. Va)

TABELLE XIV

Tage	Mittelwerte	Streuung (mg/l)	Streuung (%)
2	2,2 mg/l	$\pm 1,3$ mg/l	59,0 %
4	2,7 mg/l	$\pm 1,6$ mg/l	59,2 %
6	2,3 mg/l	$\pm 1,2$ mg/l	52,1 %
8	0,5 mg/l	$\pm 0,5$ mg/l	100,0 %
10	0,3 mg/l	$\pm 0,2$ mg/l	66,7 %

II. Ausscheidung (Fig. Vb)

TABELLE XV

Tage	Mittelwerte	Streuung (mg)	Streuung (%)
1	54,7 mg	$\pm 43,9$ mg	80,2 %
2	98,3 mg	$\pm 62,8$ mg	62,9 %
3	98,0 mg	$\pm 63,8$ mg	65,0 %
4	100,1 mg	$\pm 72,0$ mg	71,9 %
5	106,0 mg	$\pm 64,0$ mg	60,4 %
6	50,0 mg	$\pm 39,4$ mg	78,8 %
7	13,3 mg	$\pm 13,3$ mg	100,0 %
8	5,7 mg	$\pm 9,8$ mg	172,0 %
9	2,4 mg	$\pm 4,3$ mg	179,0 %
10	1,2 mg	$\pm 1,5$ mg	125,0 %

Zu 4 b; I. Blutspiegel (Fig. VIa + Fig. VIIa)

TABELLE XVI

Tage	> 60			< 30		
	Mittelw.	σ (mg/l)	σ (%)	Mittelw.	σ (mg/l)	σ (%)
2	2,2 mg/l	$\pm 1,3$ mg/l	59,0 %	2,2 mg/l	$\pm 1,2$ mg/l	54,6 %
4	2,9 mg/l	$\pm 1,9$ mg/l	65,5 %	2,4 mg/l	$\pm 1,2$ mg/l	50,0 %
6	2,4 mg/l	$\pm 1,1$ mg/l	45,8 %	2,2 mg/l	$\pm 1,3$ mg/l	59,1 %
8	0,5 mg/l	$\pm 0,2$ mg/l	40,0 %	0,5 mg/l	$\pm 0,7$ mg/l	140,0 %
10	0,3 mg/l	$\pm 0,2$ mg/l	66,7 %	0,3 mg/l	$\pm 0,2$ mg/l	66,7 %

26-Grenze für die Chinidinblutspiegelwerte am 4. Tag:

>60 : -0,9 bis 6,7 mg/l

<30 : 0 bis 4,8 mg/l

Der Streuungsbereich der Werte der jungen Patienten fällt also in den 26-Bereich der alten. Der Unterschied der beiden errechneten Mittelwerte ist somit nicht statistisch gesichert.

II. Ausscheidung (Fig. VIIb + VIIb)

TABELLE XVII

Tage	> 60			> 30		
	Mittelw.	$\bar{c}$ (mg)	$\bar{c}$ (%)	Mittelw.	$\bar{c}$ (mg)	$\bar{c}$ (%)
1	45,3 mg	+ 40,0 mg	88,6 %	64,8 mg	+ 45,1 mg	69,7 %
2	82,0 mg	+ 60,7 mg	74,0 %	114,0 mg	+ 59,1 mg	51,8 %
3	78,4 mg	+ 60,1 mg	76,6 %	118,6 mg	+ 61,0 mg	51,5 %
4	74,2 mg	+ 50,7 mg	68,1 %	124,7 mg	+ 80,6 mg	64,6 %
5	85,5 mg	+ 56,9 mg	66,6 %	126,5 mg	+ 64,0 mg	50,7 %
6	42,5 mg	+ 29,3 mg	69,0 %	57,5 mg	+ 46,4 mg	80,9 %
7	12,8 mg	+ 11,2 mg	87,5 %	13,8 mg	+ 15,0 mg	108,7 %
8	4,0 mg	+ 4,2 mg	105,0 %	7,3 mg	+ 12,9 mg	176,7 %
9	2,4 mg	+ 4,0 mg	166,5 %	2,5 mg	+ 4,6 mg	182,0 %
10	0,9 mg	+ 1,0 mg	111,0 %	1,4 mg	+ 1,8 mg	128,5 %

26-Bereich für den 4. Tag: >60 -27,2 bis 175,6 mg

<30 -36,5 bis 226,2 mg

Die beiden Streuungsbereiche decken sich, die Differenz der Mittelwerte ist also nicht statistisch gesichert.

Zu 4 c; I. Blutspiegel (Fig. VIIIa + IXa)

TABELLE XVIII

Tage	♀			♂		
	Mittelw.	$\bar{c}$ (mg/l)	$\bar{c}$ (%)	Mittelw.	$\bar{c}$ (mg/l)	$\bar{c}$ (%)
2	2,2 mg/l	+ 1,4 mg/l	63,7 %	2,1 mg/l	+ 1,2 mg/l	57,1 %
4	2,5 mg/l	+ 1,9 mg/l	71,0 %	2,9 mg/l	+ 1,2 mg/l	41,4 %
6	2,1 mg/l	+ 1,1 mg/l	52,3 %	2,4 mg/l	+ 1,2 mg/l	50,0 %
8	0,7 mg/l	+ 0,7 mg/l	100,0 %	0,4 mg/l	+ 0,1 mg/l	25,0 %
10	0,4 mg/l	+ 0,3 mg/l	75,0 %	0,23 mg/l	+ 0,17 mg/l	71,0 %

Der 26-Bereich für die am 4. Tag gemessenen Werte ergibt für die weiblichen Probanden -1,3 bis 6,3 mg/l, für die männlichen 0,5 bis 5,3 mg/l. Die Werte liegen also mindestens zu 75 % alle in dem Bereich von 0 bis 6,3 mg/l, der Unterschied ist demnach nicht signifikant.

II. Ausscheidung (Fig. VIIIb + IXb)

♀			TABELLE XIX			♂		
Tage	Mittelw.	♂ (mg)	♂ (%)		Mittelw.	♂ (mg)	♂ (%)	
1	35,1 mg	+ 36,4 mg	103,5 %		72,1 mg	+ 42,2 mg	58,6 %	
2	72,4 mg	+ 54,3 mg	75,0 %		120,6 mg	+ 61,2 mg	50,8 %	
3	65,2 mg	+ 51,6 mg	78,9 %		132,5 mg	+ 57,9 mg	43,6 %	
4	70,9 mg	+ 58,2 mg	82,2 %		134,7 mg	+ 71,3 mg	53,0 %	
5	73,4 mg	+ 54,6 mg	74,3 %		135,4 mg	+ 57,0 mg	42,1 %	
6	33,5 mg	+ 29,5 mg	88,1 %		66,0 mg	+ 41,2 mg	62,5 %	
7	9,9 mg	+ 13,9 mg	140,3 %		16,3 mg	+ 12,0 mg	73,8 %	
8	5,5 mg	+ 11,0 mg	200,0 %		6,0 mg	+ 8,5 mg	141,5 %	
9	3,4 mg	+ 6,1 mg	179,3 %		1,6 mg	+ 1,0 mg	62,6 %	
10	1,2 mg	+ 1,5 mg	125,0 %		1,2 mg	+ 1,5 mg	125,0 %	

2 ♂-Grenze der Werte am 3. Tag: Frauen -38,0 bis 168,4 mg

Männer 16,7 bis 248,3 mg

Die beiden Streuungsbereiche decken sich zwar nicht ganz, überschneiden sich aber sehr stark, so daß der Mittelwert der männlichen Probanden (132,5 mg) noch in den 2♂-Bereich der weiblichen fällt. Der Unterschied kann also ebenfalls nicht als statistisch gesichert angesehen werden.

Zu 4 d: I. Chinidinspiegel (Fig. Xa - XIIIa)

♀ > 60			TABELLE XX			♂ > 60		
Tage	2 Mittelw.	♂ (mg)	♂ (%)		Mittelw.	♂ + (mg)	♂ (%)	
2	2,1 mg/l	+ 1,6 mg/l	76,1 %		2,2 mg/l	+ 1,0 mg/l	45,5 %	
4	3,1 mg/l	+ 2,5 mg/l	80,7 %		2,7 mg/l	+ 1,3 mg/l	48,1 %	
6	2,6 mg/l	+ 1,3 mg/l	50,0 %		2,2 mg/l	+ 1,0 mg/l	45,5 %	
8	0,5 mg/l	+ 0,3 mg/l	60,0 %		0,5 mg/l	+ 0,1 mg/l	20,0 %	
10	0,4 mg/l	+ 0,1 mg/l	25,0 %		0,24 mg/l	+ 0,17 mg/l	71,0 %	
♀ < 30						♂ < 30		
2	2,3 mg/l	+ 1,1 mg/l	47,8 %		2,1 mg/l	+ 1,3 mg/l	62,0 %	
4	1,9 mg/l	+ 1,0 mg/l	52,7 %		3,0 mg/l	+ 1,1 mg/l	36,6 %	
6	1,7 mg/l	+ 0,8 mg/l	47,0 %		2,7 mg/l	+ 1,4 mg/l	51,9 %	
8	0,8 mg/l	+ 0,9 mg/l	112,3 %		0,3 mg/l	+ 0,1 mg/l	33,3 %	
10	0,44 mg/l	+ 0,46 mg/l	104,3 %		0,23 mg/l	+ 0,16 mg/l	69,7 %	

2 ♂-Bereich für den 4. Tag: ♀ > 60 -1,9 bis 8,1 mg/l
 ♂ > 60 0,1 bis 5,3 mg/l
 ♀ < 30 -0,1 bis 3,9 mg/l
 ♂ < 30 0,8 bis 5,2 mg/l

Es liegen sämtliche Streuungsbereiche innerhalb der 2♂-Grenze der alten weiblichen Probanden, d.h. zwischen 0 und 8,1 mg/l. Der Unterschied ist somit nicht statistisch gesichert.

II. Ausscheidung (Fig. Xb - XIIIb)

♀ > 60

TABELLE XXI

♂ > 60

Tage	Mittelw.	σ (mg)	σ (%)	Mittelw.	σ (mg)	σ (%)
1	31,7 mg	+ 34,2 mg	107,8 %	59,0 mg	+ 40,8 mg	69,2 %
2	51,0 mg	+ 43,7 mg	85,7 %	106,7 mg	+ 61,4 mg	57,7 %
3	45,1 mg	+ 47,9 mg	106,3 %	111,7 mg	+ 52,1 mg	46,7 %
4	48,4 mg	+ 37,6 mg	77,8 %	106,4 mg	+ 46,3 mg	43,4 %
5	59,2 mg	+ 50,8 mg	85,7 %	109,0 mg	+ 51,5 mg	47,3 %
6	31,8 mg	+ 27,7 mg	87,1 %	53,3 mg	+ 26,8 mg	50,1 %
7	10,0 mg	+ 12,3 mg	123,0 %	15,1 mg	+ 9,7 mg	64,7 %
8	3,1 mg	+ 3,2 mg	103,3 %	5,1 mg	+ 4,7 mg	92,2 %
9	3,1 mg	+ 5,6 mg	180,5 %	1,8 mg	+ 1,0 mg	55,6 %
10	0,9 mg	+ 1,3 mg	144,5 %	1,0 mg	+ 0,6 mg	60,0 %

♀ < 30

♂ < 30

1	39,4 mg	+ 39,7 mg	100,7 %	85,2 mg	+ 39,3 mg	46,1 %
2	91,2 mg	+ 57,7 mg	63,3 %	134,4 mg	+ 57,7 mg	42,3 %
3	85,3 mg	+ 47,3 mg	55,4 %	155,5 mg	+ 52,8 mg	33,9 %
4	93,2 mg	+ 66,0 mg	70,9 %	159,8 mg	+ 79,7 mg	49,8 %
5	87,6 mg	+ 54,8 mg	62,7 %	161,8 mg	+ 49,7 mg	30,7 %
6	35,3 mg	+ 31,1 mg	88,0 %	79,7 mg	+ 48,5 mg	60,8 %
7	9,7 mg	+ 15,2 mg	156,8 %	17,5 mg	+ 13,8 mg	79,0 %
8	7,8 mg	+ 14,8 mg	189,7 %	6,8 mg	+ 10,7 mg	157,3 %
9	3,6 mg	+ 6,5 mg	180,5 %	1,4 mg	+ 1,0 mg	71,4 %
10	1,5 mg	+ 1,7 mg	113,5 %	1,3 mg	+ 1,9 mg	146,0 %

2σ -Grenze der gemessenen Werte für die Chinidinausscheidung am

3. Tag: ♀ > 60 -50,7 bis 140,9 mg

♂ > 60 7,5 bis 215,9 mg

♀ < 30 - 9,3 bis 179,9 mg

♂ < 30 49,9 bis 261,1 mg

In den Bereich von 0 bis 261,1 mg fallen alle obengenannten 2σ-Werte. In dem Streubereich der alten Männer sowie der jungen Frauen liegen die Mittelwerte aller vier Gruppen. Die Überschneidung der Streubereiche ist also beträchtlich und die Differenz der Mittelwerte kann deshalb nicht als statistisch gesichert angesehen werden.

TABELLE XXII

26-Grenze für die Chinidinkonzentration im Urin (mg/l)
für den 1. bis 6. Tag

Tage	♀ 60	♂ 60	♀ 30	♂ 30
1	-38,7/+132,5	-0,1/+113,9	-57,5/+175,3	-19,2/+193,2
2	-33,8/+254,6	-11,4/+224,6	-0,4/+240,0	-0,7/+241,7
3	-52,9/+205,9	+3,0/+213,4	-19,0/+236,6	+55,9/+172,7
4	-37,6/+210,4	+50,3/+163,1	-33,1/+244,9	+71,1/+188,3
5	-50,2/+267,4	+0,8/+228,8	+3,0/+229,8	+41,3/+218,5
6	-47,2/+141,6	+14,9/+86,9	-50,5/+177,9	+3,1/+130,3

Wie aus der Tabelle ersichtlich liegen die meisten Werte jeweils in einem der errechneten 26-Bereiche. Es besteht also keine statistische Signifikanz für die Differenz der Mittelwerte.

6. SERUMELEKTROLYTE

Bei den durchgeführten Untersuchungen veränderten sich die Werte von Natrium und Kalium im Serum während der Chinidinmedikation -abgesehen von einigen Ausnahmen- so gering, daß die durchschnittlichen Werte durchaus in den Bereich des mittleren Fehlers fallen.

Es wurde weiterhin untersucht, ob eine Korrelation zwischen Chinidinserumspiegel und Elektrolyten besteht, dazu wurden die jeweiligen Werte des 6. Tages verwendet.

Zur Berechnung wurde folgende Formel benutzt:

$$r = \frac{\sum d_x \cdot d_y}{\sqrt{\sum d_x^2 \cdot \sum d_y^2}}$$

d_x = Differenz zwischen gemessenem Chinidinserumspiegel und errechnetem Mittelwert (mg %)

d_y = Differenz zwischen gemessenem Wert von Natrium bzw. Kalium und errechnetem Mittelwert (mval)

Für alle 40 Probanden ergab sich folgendes:

Na: $r = 0,307$

K: $r = 0,04$

Der Zufallshöchstwert für $n = 40$ beträgt 0,462, d.h. nur Werte die größer sind als dieser können als statistisch gesicherte Korrelation gelten.

Bei der Aufgliederung der Werte nach Alter bzw. Geschlecht ergeben sich die in Tab. XXIIIa und b angeführten Zahlen.

TABELLE XXIIIa

	> 60 (n=19)	< 30 (n=20)
Chinidin/Na	0,915	0,135
Chinidin/K	0,087	-0,305

TABELLE XXIIIb

	♀ (n=19)	♂ (n=20)
Chinidin/Na	0,331	0,416
Chinidin/K	-0,065	0,234

Für $n=19$ ist der Zufallshöchstwert 0,648; beim Überprüfen der Tabellen ersieht man, daß nur in einem Fall eine Korrelation zwischen Chinidin und Natrium besteht, und zwar bei den Probanden über 60. Alle übrigen Werte sind nicht statistisch gesichert.

Der Zufallshöchstwert für $n=20$ beträgt 0,634; daraus ergibt sich für die in Tabelle XXIIIa und b angeführten Zahlen keine statistisch signifikante Korrelation.

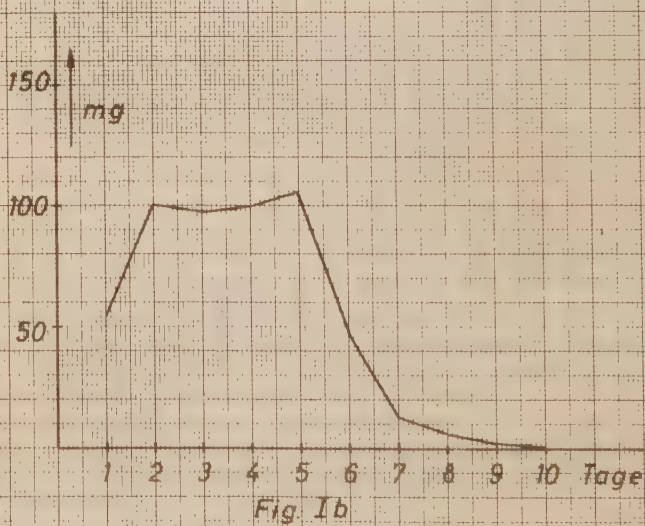
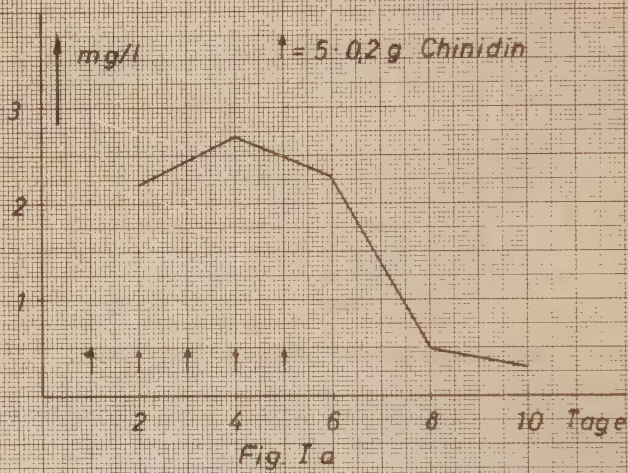
Tabelle XXIIIc gibt die Werte für die Korrelation zwischen Serumchinidin und -elektrolyten der vier Probandengruppen wieder.

TABELLE XXIIIc

	♀ > 60 (n=9)	♂ > 60 (n=10)	♀ < 30 (n=10)	♂ < 30 (n=10)
Chinidin/Na	0,691	0,455	-0,573	0,213
Chinidin/K	-0,007	0,087	-0,546	0,092

Für $n=9$ ergibt die Zufallshöchstgrenze 0,864, für $n=10$ 0,834. Keiner der in obiger Tabelle angeführten Korrelationswerte ist demnach als statistisch gesichert anzusehen.

Es ließ sich also auf Grund dieser Ergebnisse keine eindeutige Beziehung zwischen Chinidinspiegel im Blut und den Serumelektrolyten Kalium und Natrium feststellen.



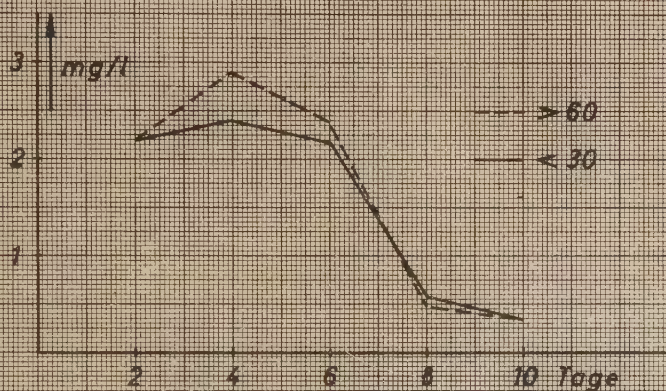
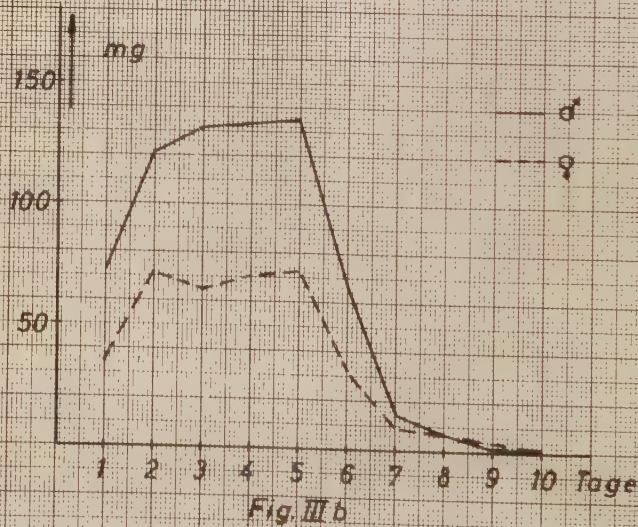
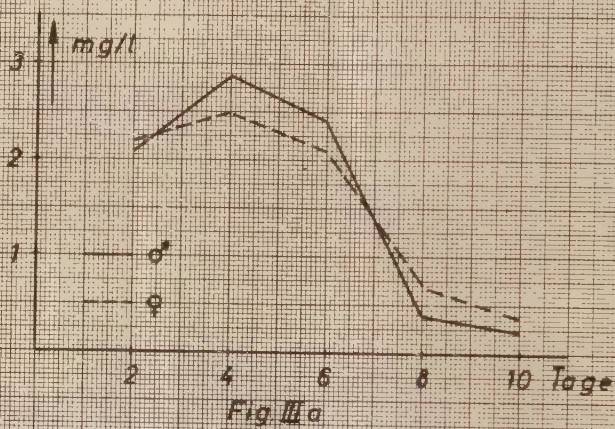
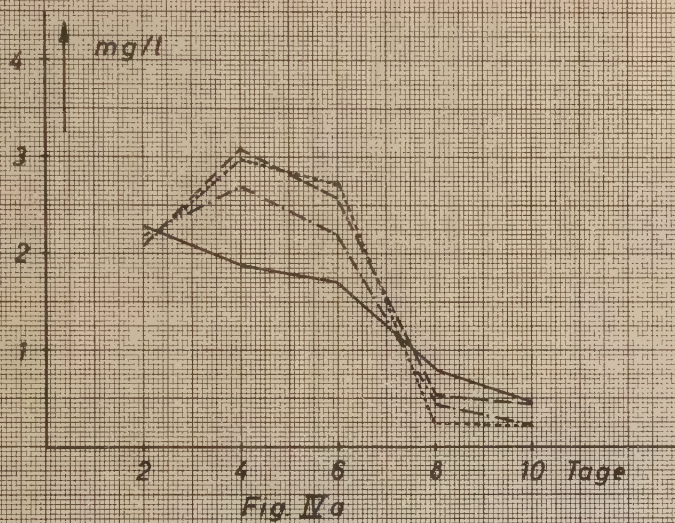


Fig. IIa

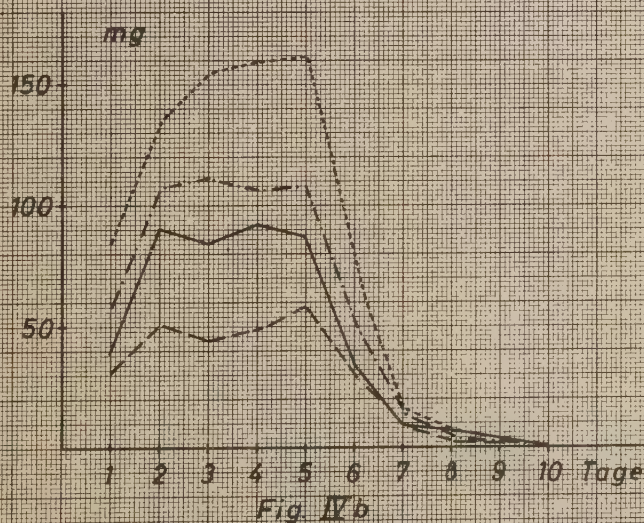


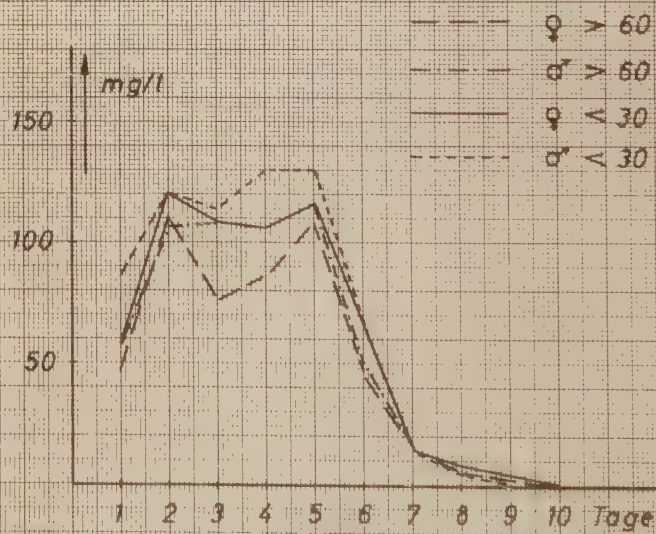
Fig. IIb





— ♀ > 60
 - - - ♂ > 60
 — ♀ < 30
 - - - ♂ < 30





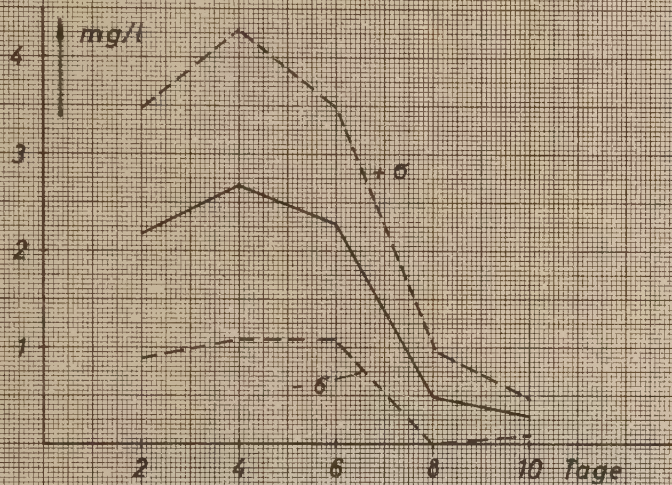


Fig. 5a

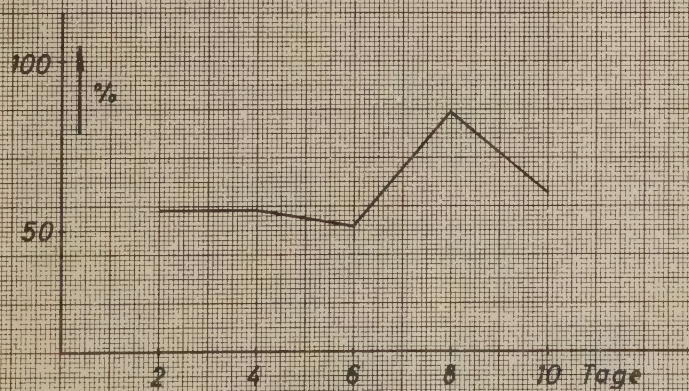
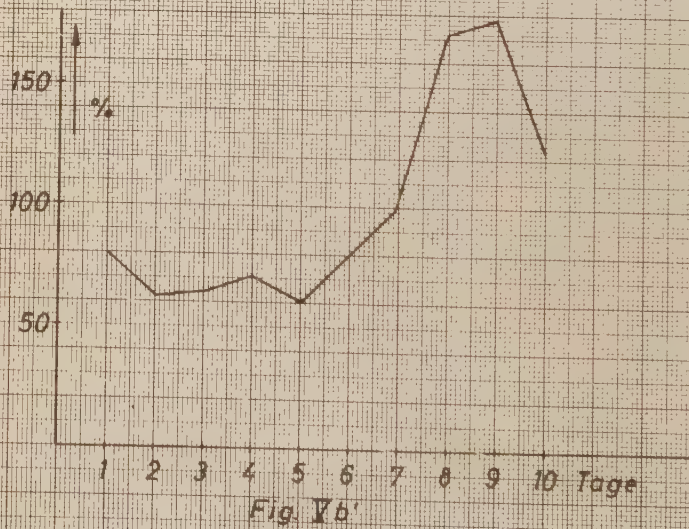
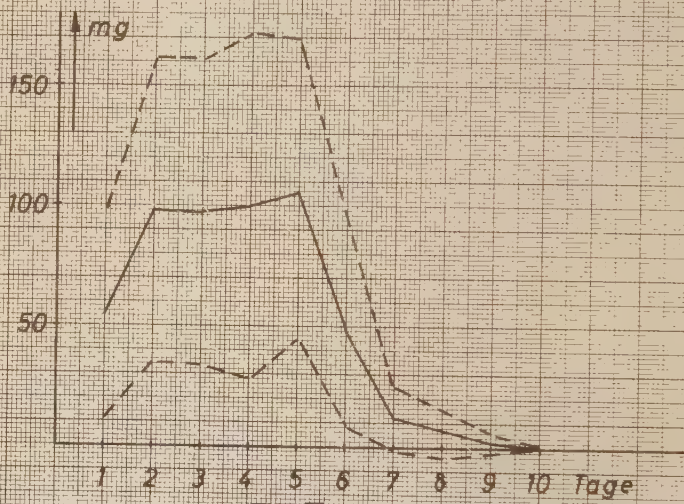
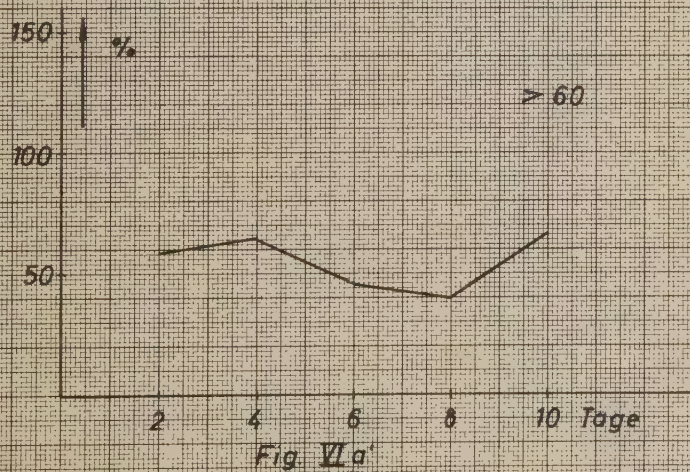
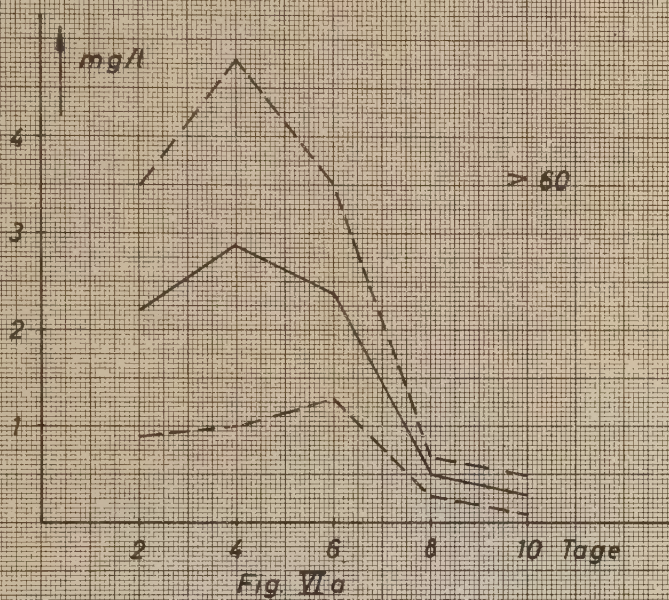
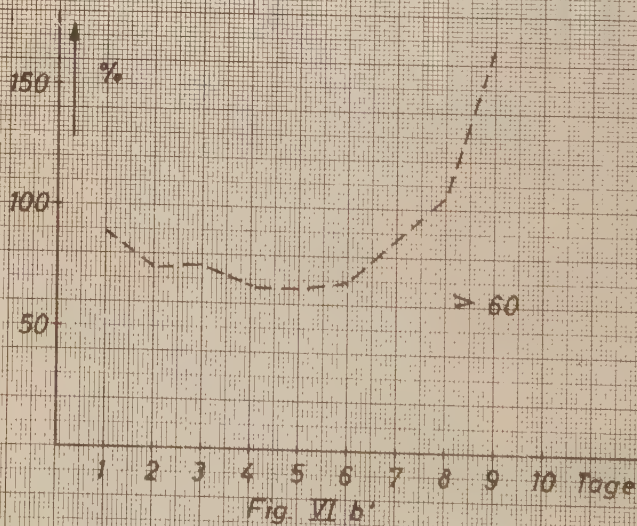
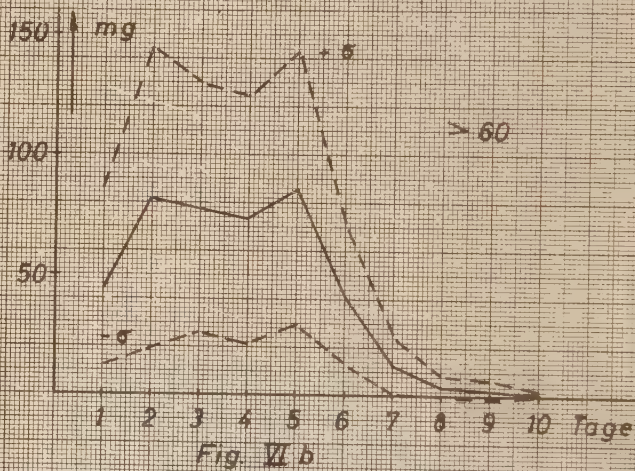


Fig. 5a'







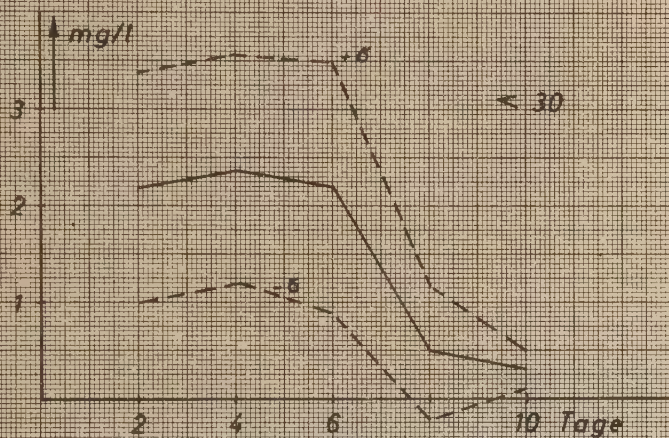


Fig. VIIa

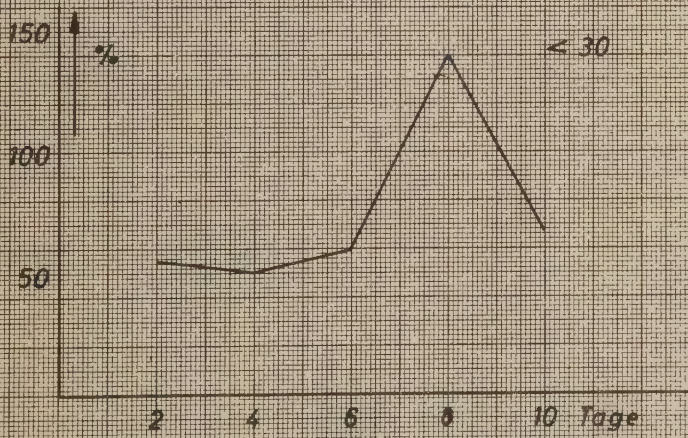
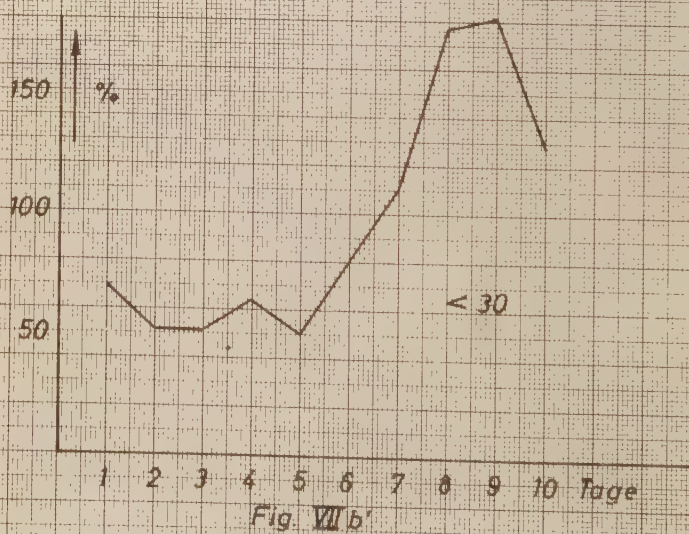
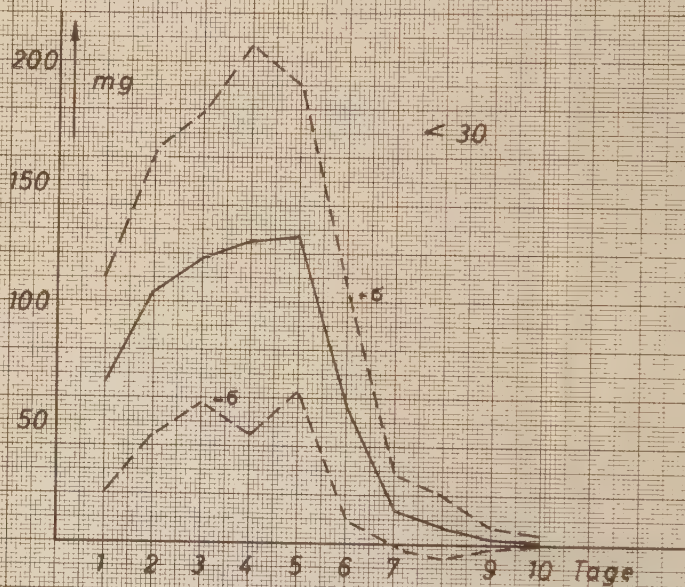


Fig. VIIa'



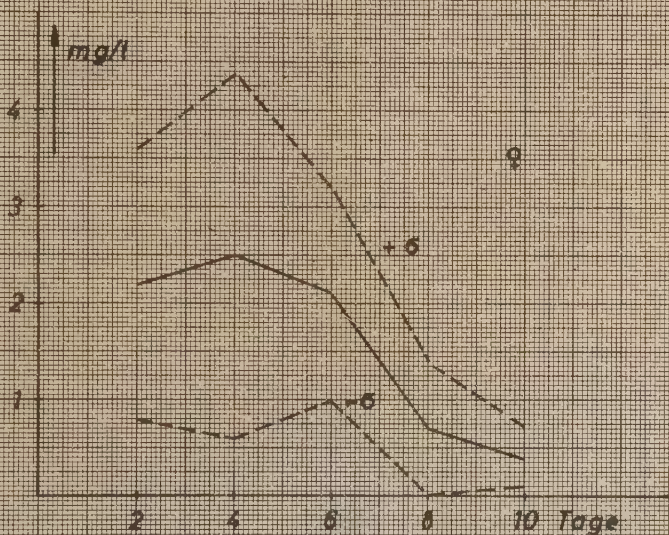
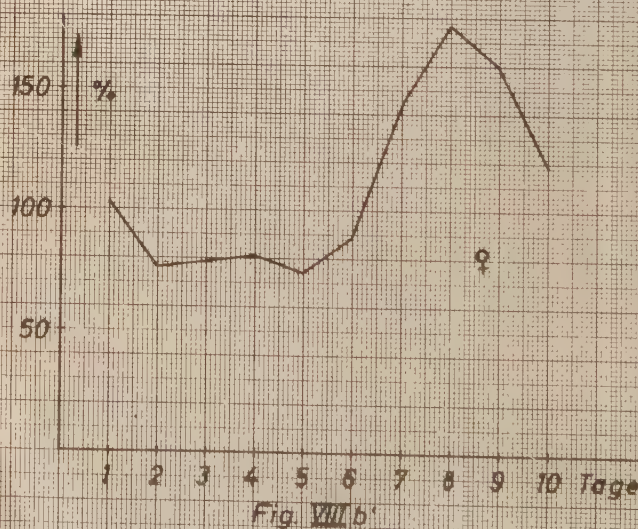
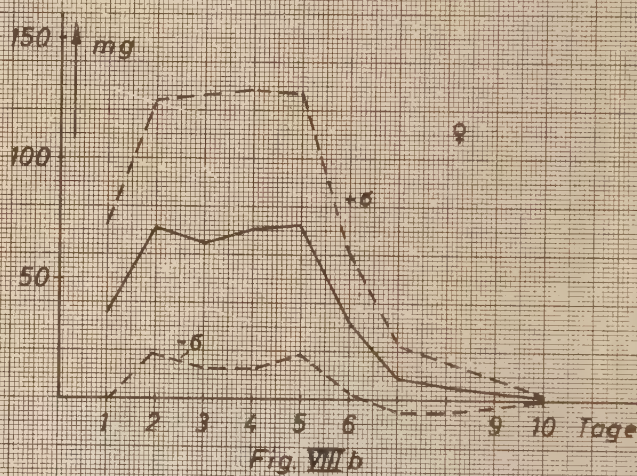


Fig. VIII o



Fig. VIII o'



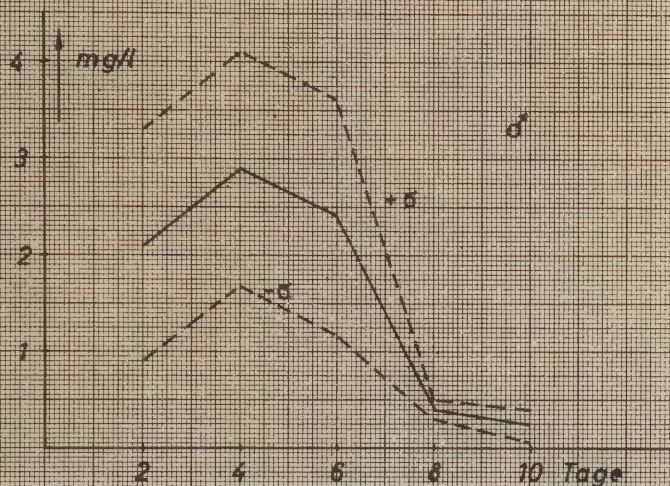


Fig IX a'

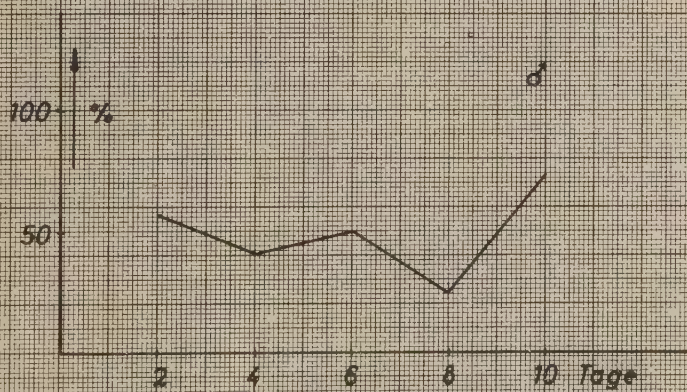


Fig IX a'

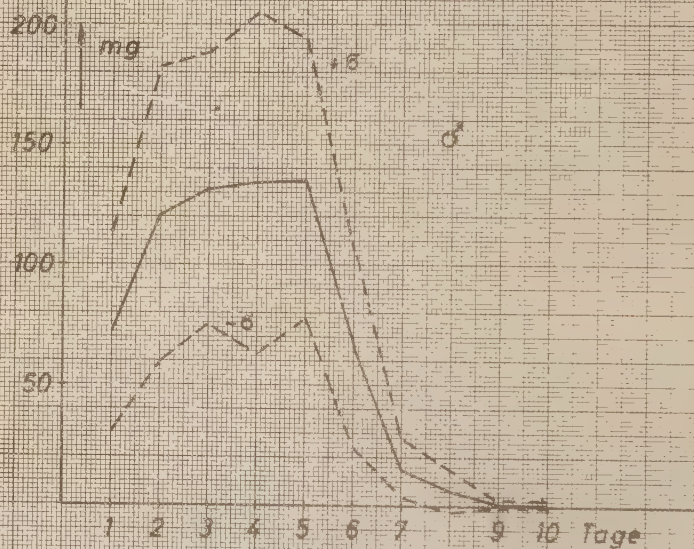


Fig. IX b

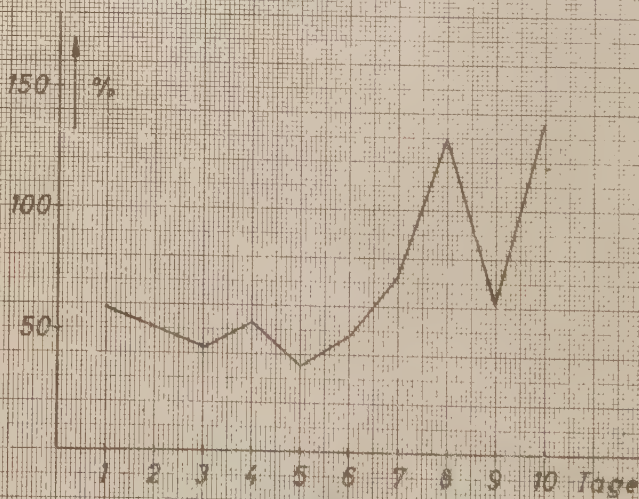
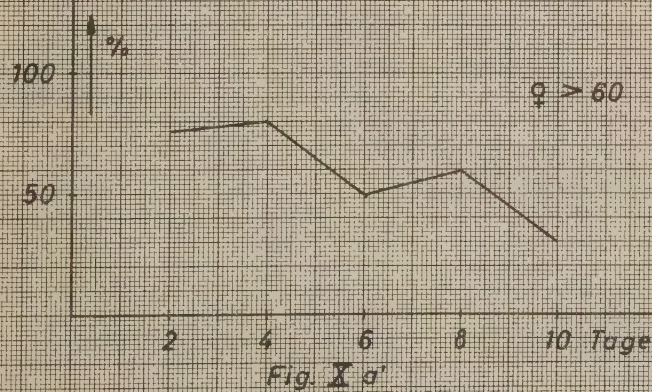
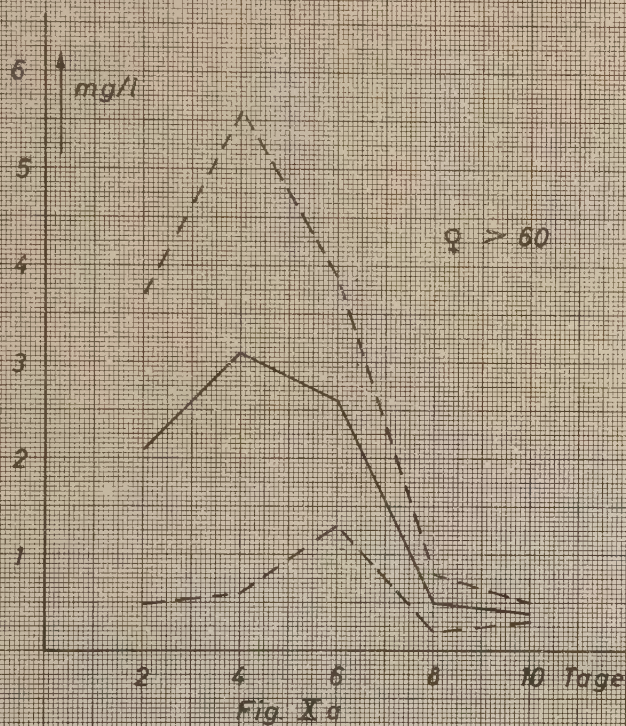
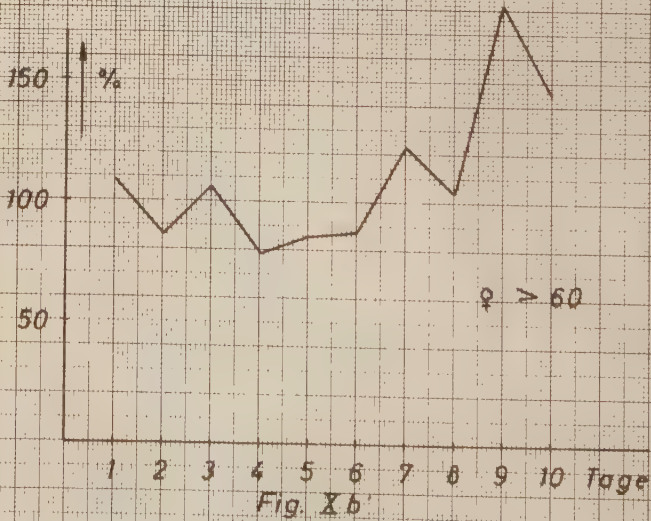
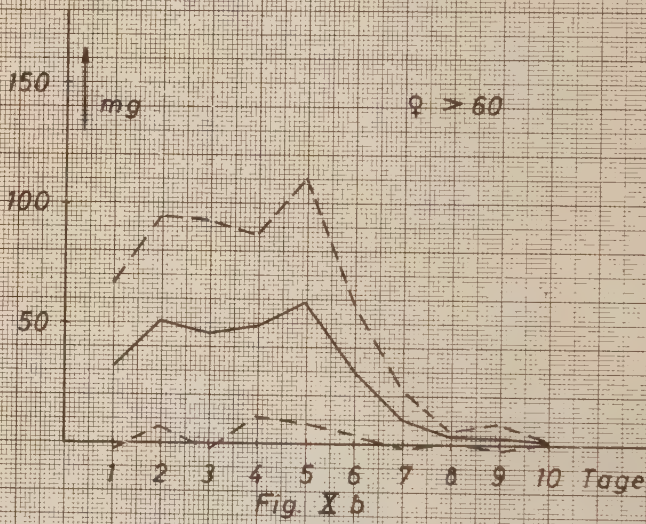
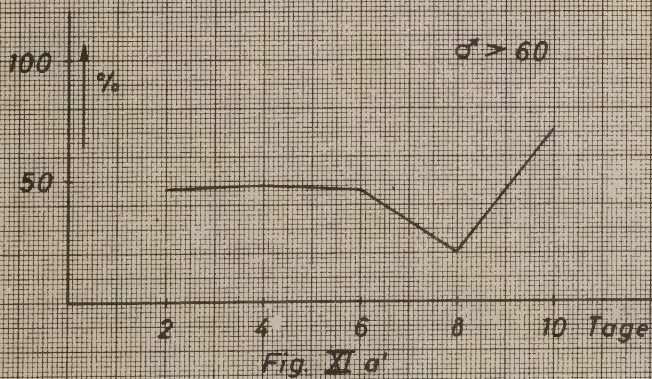
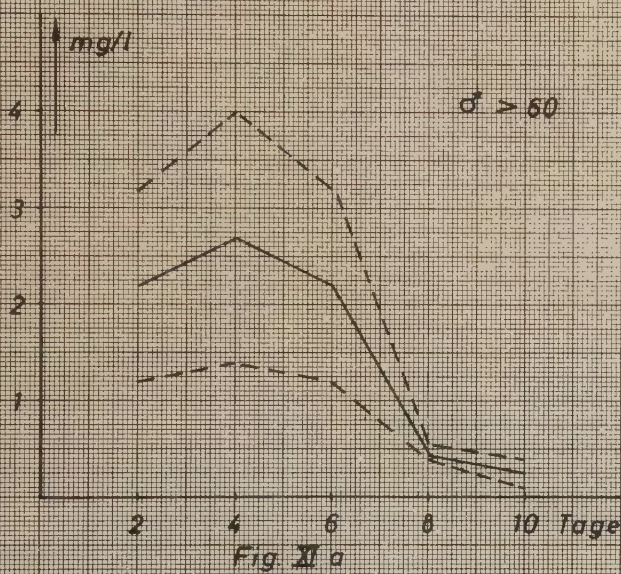
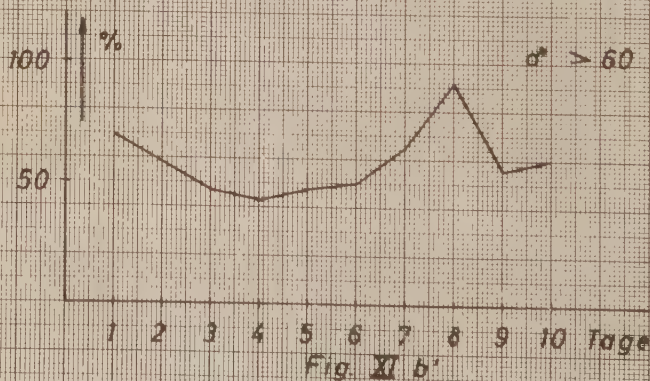
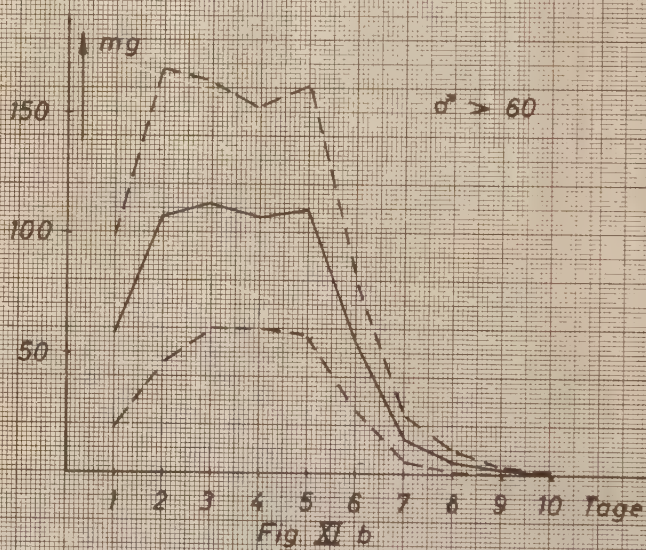


Fig. IX b'









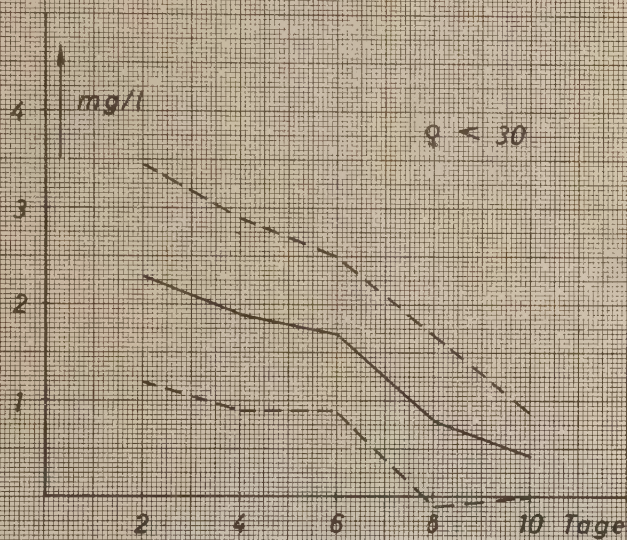


Fig. XII a

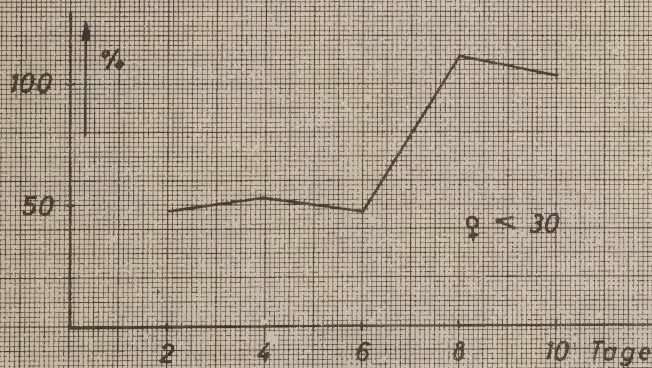
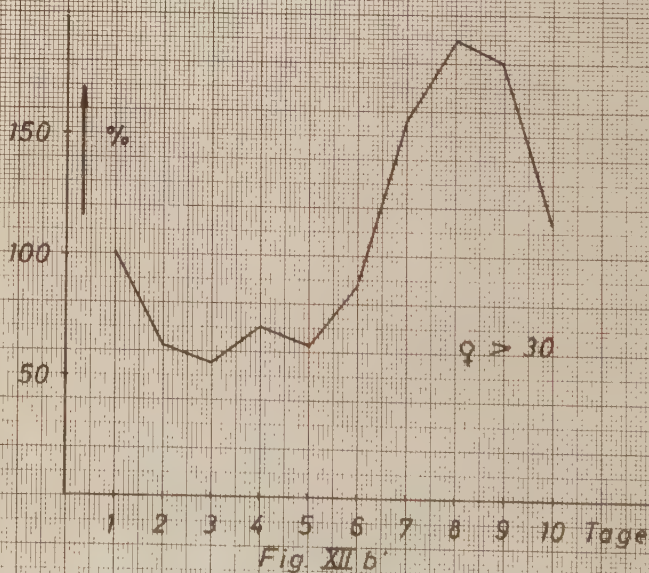
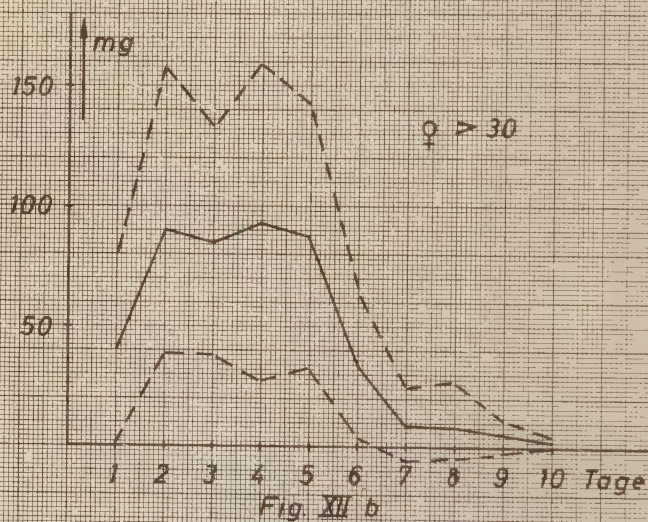


Fig. XII a'



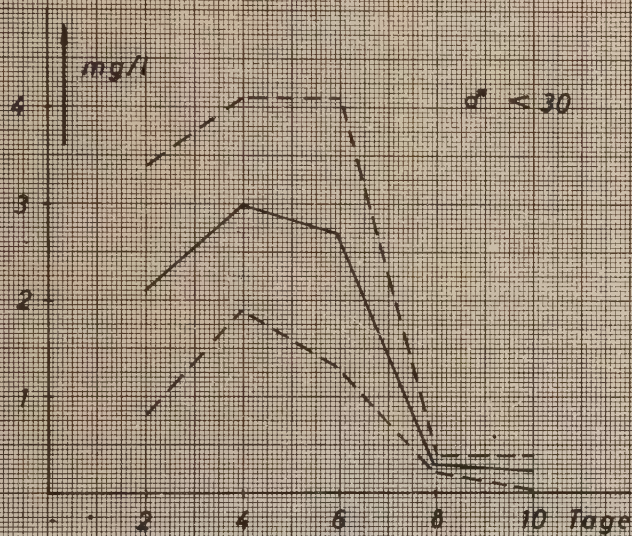


Fig. XIII a

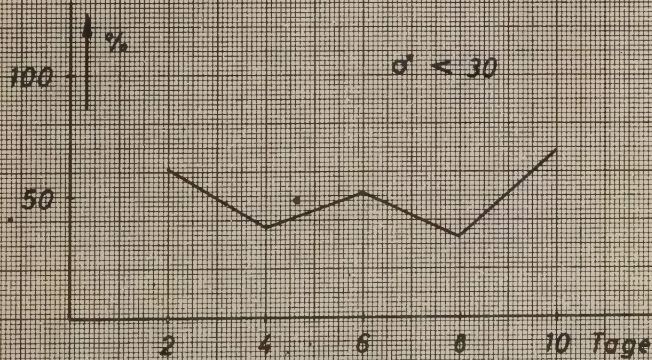
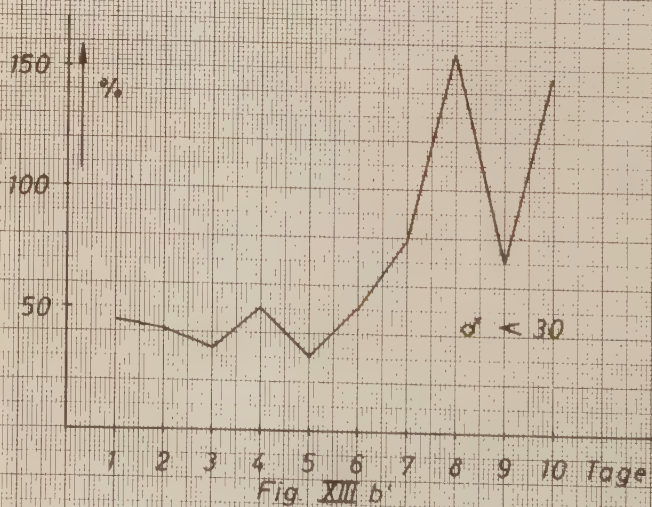
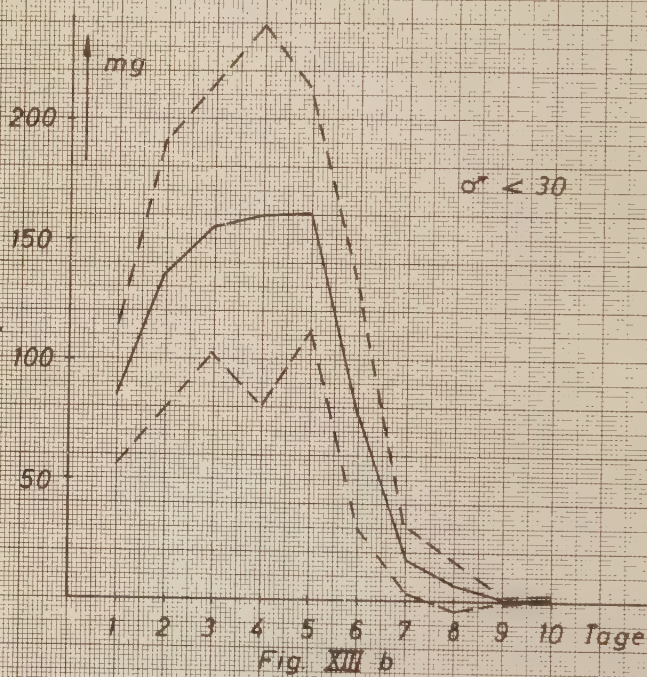


Fig. XIII a'



7. DISKUSSION

a) Generelles Verhalten

Der mittlere Blutspiegel erreicht nach 1 g Chinidin (am 2. Tag) eine Höhe von 2,2 mg/l und steigt bei weiterer Verabreichung kaum noch an. Mit dem Absetzen des Chinidins sinkt der Spiegel ab, in den ersten 10 Stunden nach der letzten Dosis zunächst sehr gering, dann aber sehr rasch. Am 10. Tag, also etwa 106 Stunden nach der letzten Dosis, sind im Blut nur noch Spuren nachweisbar.

Die Ausscheidung des Chinidins steigt an den ersten beiden Tagen sprunghaft auf etwa 100 mg an. Diese Höhe wird während der Dauer der Chinidinmedikation beibehalten und sinkt nach Absetzen sehr rasch wieder ab. Am 9. und 10. Tag waren nur noch geringe Mengen im Urin nachweisbar. Die Gesamtausscheidung des Chinidins erreichte rund 12 % (1,5-29,1 %) der verabreichten Menge. SOKOLOW und EDGAR (22) geben eine Ausscheidungsgröße von 5-20 % an.

b) Abhängigkeit vom Alter

Wie oben festgestellt wurde, finden wir bei alten Patienten einen höheren Blutspiegel als bei den Jungen. Er erreichte zwar in beiden Gruppen am 2. Tag die gleiche Höhe von 2,2 mg/l -was auf eine gleich gute und gleich schnelle Resorption im Organismus hinweisen könnte-, während der Spiegel aber bei den jungen danach kaum noch anstieg, nahm er bei den alten Patienten noch wesentlich zu. Bei der Ausscheidung verhält es sich gerade umgekehrt. Hier finden wir wesentlich höhere Werte bei den jungen Probanden - vom 2. bis 5. Tag etwa um 120 mg -, während die Werte der alten bei etwa 80 mg liegen. Es wird damit also nahegelegt, daß der geringere Blutspiegel bei den Probanden unter 30 Jahren durch die am 2. Tag stärker einsetzende Ausscheidung des Chinidins hervorgerufen wird; während umgekehrt bei den alten Patienten durch die geringere Ausscheidung der Serumchinidinspiegel etwas höher gehalten wird.

Nach Absetzen des Chinidins nähern sich die Blutwerte beider Gruppen einander an und fallen vom 6. Tag an stark ab. Die Ausscheidung im Urin beginnt bereits nach dem 5. Tag merklich abzunehmen. Damit ergeben sich also keine wesentlichen Unterschiede für beide Gruppen während der zweiten Periode des Experiments.

Die Gesamtausscheidung betrug bei den jungen Probanden 600 mg (= 14,5 % des verabreichten Chinidins) und bei den alten 406 mg (= 9,8 %). Es besteht damit eine mittlere Differenz von 4,7 %. Da nun der Blutchinidinspiegel initial bei den Probanden über 60 einmal eher höhere Werte erreicht als bei jungen, andererseits aber das Chinidin in geringerer Menge im Urin erscheint -obwohl der

Blutchinidinspiegel sich im weiteren Verlauf der Untersuchung zwischen beiden Altersgruppen nicht mehr unterscheidet-, liegt es nahe anzunehmen, daß das Chinidin auf irgendeine andere Weise eliminiert wird. Folgende Möglichkeiten sind denkbar: einmal könnte mehr Chinidin durch den Darm ausgeschieden werden (normalerweise sind maximal etwa 5 % des verabreichten Chinidins im Stuhl nachweisbar), zum andern könnte der Abbau des Chinidins im greisen Organismus verstärkt erfolgen, und weiter könnte auch eine vermehrte zelluläre Bindung vorliegen.

c) Abhängigkeit vom Geschlecht

Der Blutspiegel hat bei beiden Geschlechtern etwa den gleichen Ausgangswert von 2,1 - 2,2 mg/l, die Resorption erfolgt also wahrscheinlich gleich schnell. Bei den Frauen wird am 4. Tag der Wert von 2,5 mg/l erreicht, während bei den Männern der entsprechende Wert bei 2,9 mg/l liegt. Nach Einstellen der Chinidinmedikation sinkt der Blutspiegel bei den Männern stärker ab und wird sogar niedriger als derjenige der Frauen. Nach dem Vorausgegangenen würde man auch hier bei den Männern eine niedrigere Ausscheidung erwarten, aber wir finden ganz im Gegenteil sehr hohe Werte. Die Maximalwerte vom 2. bis 5. Tag liegen ungefähr bei 130 mg, bei den Frauen dagegen bei 70 mg. Nach Absetzen des Chinidins sinken in beiden Gruppen die Werte stark ab, vom 8. bis 10. Tag sind sie gleich groß. Die Gesamtausscheidung ergibt für die Männer fast das Doppelte wie für die Frauen.

In diesem Fall besteht also kein Zusammenhang zwischen einem höheren Blutspiegel und einer verminderten Ausscheidung. Auch hier kann man versucht sein, den Abbau des Chinidins für die erniedrigten Ausscheidungswerte verantwortlich zu machen.

d) Abhängigkeit von Alter und Geschlecht

Betrachtet man schließlich die vier Gruppen für sich und vergleicht sie untereinander, so kommt man zu dem Ergebnis, daß keine Schlüsse aus der Höhe des Blutspiegels auf die Größe der Ausscheidung zu ziehen sind. Am markantesten tritt dies hervor bei den jungen Männern und den alten Frauen: der Verlauf der Blutspiegelkurven ist bei beiden annähernd identisch, während die Ausscheidung bei den jungen Männern etwa das Dreifache des Wertes der alten weiblichen Probanden erreicht.

Bei statistischer Überprüfung der Ergebnisse auf Signifikanz stellt sich heraus, daß bei den Vergleichsgruppen die festgestellten mittleren Differenzen nicht als statistisch echt angesehen werden können. Die Unterschiede sind offensichtlich rein zufälliger Natur.

Eine Ursache ist in der beträchtlichen Streuung zu suchen. Dies gilt insbesondere für die Ausscheidung des Chinidins im Urin, wo in einigen Fällen eine Streuungsbreite bis zu 200 % der Mittelwerte gefunden wurde. Die Frage einer altersabhängigen unterschiedlichen Empfindlichkeit des menschlichen Organismus für Chinidin muß im Hinblick auf Blutspiegel und Urinausscheidung auf Grund dieser Ergebnisse verneint werden.

Überprüft man die Behauptung WIECHMANN'S (23) die Ausscheidung steige mit der Harnmenge an, so stellt man fest, daß tatsächlich die alten Frauen die geringsten und die jungen Männer die höchsten Tagesmengen aufweisen. Man müßte also in allen Fällen eine annähernd gleiche Konzentration von Chinidin im Urin annehmen. Wie oben festgestellt wurde, ist auch eine etwa gleich hohe Chinidinmenge pro Liter Urin in allen vier Gruppen zu finden mit Ausnahme der Werte für die weiblichen Probanden über 60, bei denen die Konzentration am 3. und 4. Tag stark absinkt, um am 5. Tag nochmals anzusteigen. Aus Tabelle XXII ist aber ersichtlich, daß auch diese Differenzen statistisch nicht zu sichern sind. Damit ergibt sich also eine etwa gleich hohe Konzentration des Chinidins im Urin bei allen Vergleichsgruppen und folglich tatsächlich eine Abhängigkeit der Chinidinausscheidung von der Harnmenge.

Im Gegensatz dazu fand ARCHER (7), daß die ausgeschiedene Chinidinmenge nicht von der Harnmenge abhängig sei.

Die Tatsache, daß trotz geringerer Ausscheidung der Blutspiegel nicht höher ist, bestätigt die Versuche von SWISHER (14), nach denen der Blutspiegel bei Nierenkranken den gleichen Verlauf zeigt wie bei einer gesunden Kontrollgruppe. Das Chinidin muß also in diesen Fällen auf irgendeine andere Weise eliminiert werden: entweder durch Abgabe mit dem Stuhl oder durch Abbau im Organismus.

Wo aber findet dieser Abbau statt? Es ist vielfach angenommen worden, daß dies in der Leber vor sich geht. SWISHER (14) fand aber, daß auch bei Leberkranken der Chinidinblutspiegel nicht höher ist als bei gesunden Kontrollpersonen, womit die Leber zumindest als alleinige oder vorrangige Abbaustätte ausgeschlossen scheint.

Auch ROSENBERG (24) konnte mit seinen Versuchen an Hunden, bei denen er die Vena cava an verschiedenen Stellen ligierte, feststellen, daß nicht die Insuffizienz von Leber oder Niere an sich zu einem erhöhten Blutspiegel führt, sondern die Drosselung des venösen Systems überhaupt.

Die Frage des Chinidinabbaus kann heute noch nicht als geklärt angesehen werden.

8. ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde eine Gruppe von 40 gesunden Personen -bestehend aus je 20 Individuen über 60 und unter 30 aus beiden Geschlechtern- 5 Tage lang täglich 1,0 g (= 5,0 g) Chinidinsulfat oral verabreicht. Untersucht wurden der Blutspiegel am 2., 4., 6., 8. und 10. Tag, die Ausscheidung im Urin vom 1. bis 10. Tag, sowie Serumelektrolyte und das Elektrokardiogramm.

Die Serumchinidinwerte erreichten in allen Fällen am 2. bzw. 4. Tag einen Maximalwert von durchschnittlich 2,7 mg/l. Nach dem 6. Tag setzte ein rascher Abfall des Blutspiegels ein. Die Chinidinausscheidung im Urin ergab nach sprunghaftem initialen Anstieg an den ersten beiden Tagen am 5. Tag einen mittleren Maximalwert von 106 mg/die. Das Absetzen des Medikamentes bewirkte sofort eine starke Abnahme der Ausscheidungswerte.

Beim Vergleich hinsichtlich Alter und Geschlecht ergaben sich gewisse Differenzen -insbesondere bei der Ausscheidung im Urin-, die aber statistisch nicht gesichert werden konnten.

Die Serumelektrolyte zeigten keine nennenswerten Veränderungen während der Chinidinmedikation. Eine Korrelation zwischen dem Chinidinserumspiegel und Natrium bzw. Kalium wurde nicht gefunden.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. D. MICHEL für die freundliche Überlassung des Themas und die liebenswürdige Unterstützung bei der Ausarbeitung der Arbeit herzlich danken.

9. LITERATURNACHWEIS

- (1) Bürger: Altern und Krankheit, Leipzig 1957
- (2) T.Geill, M.D.: Journal of Gerontology 14 S.309 (1959)
- (3) E.Yount, M.D., M.Rosenblum, M.D. a.R.L.Millian,M.D.
 Geriatrics Minneapolis 8 S.19 (1953)
- (4) E.Gotthold: Med.Monatsschr. 15 S.396 (1961)
- (5) Eichholtz: Lehrbuch der Pharmakologie 8. Auflage
 1955
- (6) S.Udenfriend and Brodie B.B.:
 J.of Pharm. and Exper. Ther. 78 S.154
 (1943)
- (7) H.E.Archer, D.Weitzman and Hedy L.Kay:
 Brit.Heart J. 17 S.534 (1954)
- (8) A.L.Edgar, M.D. and M.Sokolow, M.D.:
 J.of Labor. and Clin. Med. 36 S.478
 (1950)
- (9) S.Bellet, M.D., D.Finkelstein, M.D. and H.Gilmore, M.D.
 A.M.A.Arch.of.Int.Med.100 S.750 (1957)
- (10) R.W.Kalmanson, M.D. and J.J.Sampson, M.D.:
 Circulation 1 S.564 (1950)
- (11) Delevett and Poindexter:
 Amer.Heart J. 32 S.697 (1946)
- (12) A.Gonin, J.M.Barbier, S.Ithier, A.Perrin et R.Froment:
 Arch.des Mal.du Coeur 51 S.1144 (1958)
- (13) E.-M.Lindseth Ditlefsen:
 Acta Med.Scand. 159 S.105 (1957)
- (14) W.P.Swisher, M.D., H.G.Wedell, M.D., J.T.O.Cheng,
 M.D., G.C.Sutton, M.D. and Don C.
 Sutton, M.D.:
 Amer.Heart J.47 S.449 (1954)
- (15) J.Renais, P.Maurice, L.Scebat et I.Lenègre:
 Arch.des Mal. du Coeur 51 S.1132 (1958)
- (16) M.Sokolow, M.D. and R.E.Ball, M.D.:
 Circulation 14 S.568 (1956)
- (17) M.Mouquin, P.Hatt, I.Py, Mme A.Py-Jacquemin et
 I.Gardent
 Bull.Mém.Sté.Méd.Hôp.73 S.724 (1957)

- (18) E.-M. Lindseth Ditlefsen:
Acta Med. Scand. 146/2 S. 81 (1953)
- (19) E.-M. Lindseth Ditlefsen and B. Knutsen:
Acta Med. Scand 156 S. 1 (1956)
- (20) D. J. Bailey Jr.: A. M. A. Arch. of Int. Med. 105 S. 13 (1960)
- (21) Ferrer M. J., R. M. Harvey, D. T. Dresdale, A. Cournand
and D. M. Richards:
Amer. Heart J. 36 S. 816 (1948)
- (22) M. Sokolow and A. L. Edgar:
Circulation 1 S. 576 (1950)
- (23) E. Wiechmann: Zeitschr. f. exper. Med. 7 S. 155 (1919)
- (24) S. Z. Rosenberg, M. D., S. Stern, M. D. and Eva Heimann-
Hollaender, Ph. D.:
J. of Labor. and Clin. Med. 53 S. 849 (1959)

10. LEBENSLAUF

Hildegard Luise Nickel, geboren am 17. August 1938 in Nürnberg als Tochter des Postbeamten Johann Nickel und dessen Ehefrau Elfriede N., geb. Bannagott.

Von 1944 bis 1949 besuchte ich die Volksschule in Röthenbach/Pegnitz, dem Wohnort meiner Eltern. Im September 1949 trat ich in die jetzige Sigena-Schule (Städtische Oberrealschule für Mädchen) in Nürnberg ein, an welcher ich im Juli 1958 die Reifeprüfung ablegte. Im gleichen Jahre begann ich das Studium der Medizin an der Universität Erlangen, wo ich im Februar 1961 den vorklinischen Abschnitt mit der Ärztlichen Vorprüfung abschloß. Nach sieben klinischen Semestern an den Universitäten Würzburg und München legte ich im Herbst 1964 in München das Medizinische Staatsexamen ab.

